

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THÈSE

N°
6686

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Louis-Jacques BOREL,

Interne de l'Hôpital Saint-Lazare, Paris,

né le 1^{er} mai 1924, à Chamalières (Puy-de-Dôme).

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 1951.

**PLEUROPNEUMONIA
et FORMES "L".**

Etude des problèmes bactériologiques et cliniques.

Président : M. H. GOUGEROT, PROFESSEUR.

IMPRIMERIE M. DECLUME
LONS-LE-SAUNIER

1952

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Louis-Jacques BOREL,

Interne de l'Hôpital Saint-Lazare, Paris,

né le 1^{er} mai 1924, à Chamalières (Puy-de-Dôme).

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 1951.

PLEUROPNEUMONIA et FORMES "L".

Etude des problèmes bactériologiques et cliniques.

Président : M. H. GOUGEROT, PROFESSEUR.

IMPRIMERIE M. DECLUME
LONS-LE-SAUNIER

1952



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, E. BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBRÉDANNE, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN LÉON BINET, *Membre de l'Institut.*

ASSESEUR JEAN VERNE.

I. — Professeurs.

	MM.
Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	LEROUX (R.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Cochin
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	QUÉNU (J.)
Clinique de cardiologie	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	FÈVRE (M.)
Clinique de la tuberculose	MONOT (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	BERNARD (E.)
Clinique de puériculture	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LELONG (M.)
Clinique des maladies du sang	GOUGEROT (H.)
Clinique des maladies du système nerveux	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies des enfants	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies infectieuses	DEBRÉ (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	MOLLARET (F.)
Clinique gynécologique	DELAY (J.)
Cliniques médicales	MOCQUOT (P.)
	Hôtel-Dieu
	Bénard (H.)
	Bichat
	LAROCHE (G.)
	Cochin
	HARVIER (P.)
	Pitié
	LIAN (C.)

MM.

Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLÉRY RADOT (L.)	
Cliniques obstétricales	Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	Baudelocque	LÉVY-SOLAL (E.)
	Port-Royal	PORTES (L.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE (F.)	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET (C.)	
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)	
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)	
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)	
Clinique urologique	FEY (B.)	
Embryologie	GIROUD (A.)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIÉTY (M.)	
Histologie	CHAMPY (C.)	
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)	
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)	
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	
Médecine légale	PIÉDELÈVRE (R.)	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLARD (H.)	
Pathologie chirurgicale	de GAUDART D'ALLAINES (F.)	
Pathologie exotique	LAVIER (G.)	
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)	
Pathologie médicale	MOREAU (R.)	
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)	
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)	
Physiologie	BINET (L.)	
Physique médicale	STROHL (A.)	
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)	
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)	
Thérapeutique	TURPIN (R.)	

II. — Professeurs sans chaire

Maîtres de conférences-agrégés et agrégés.

	MM.		MM.
Anatomie	CORDIER (J.-C.)	Chimie médicale	ETTORI (J.)
	Pr. s. ch.		Pr. s. ch.
	DEBEYRE (J.)		JAYLE (M. F.)
Anatomie pathologique	DELMAS (A.)	Dermato- Syphiligraphie...	Pr. s. ch.
	GAUTHIER-VILLARS		SCHAPIRA (G.)
	(M ^{lle} P.) Pr. s. ch.		DEGOS (R.)
Bactériologie	BUSSER (F.)	Histologie	BULLIARD (H.)
	FASQUELLE (R.)		Pr. s. ch.
	NEVOT (A.)		COUJARD (R.)
Biologie médicale ...	BOURLIÈRE (F.)		DESCLAUX (P.)

MM.		MM.	
Hydrologie	DEBRAY (C.)		BERNARD (J.)
Hygiène	{ BOYER (J.)		BOUDIN (G.)
	{ DEPARIS (M.)		CASTAIGNE (P.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.)		CONTE (M.)
	{ GAULTIER (J.)		DECOURT (J.)
Neurochirurgie	N...		DOMART (A.)
Neurologie	SEZE (S. de)		DREYFUS (Gilbert)
	{ GRASSET (J.)	Pathologie médicale ..	FAUVERT (R.)
	{ LEPAGE (F.)		HAMBURGER (J.)
Obstétrique	MAYER (M.)		KOURILSKY (R.)
	{ MERGER (R.)		LAMY (M.)
	{ RAVINA (J.)		MAURIC (G.)
	{ VARANGOT (J.)		MILLIEZ (P.)
Ophtalmologie	{ OFFRET (G.)		PERRAULT (M.)
	{ DESVIGNES (P.)		RAMBERT (P.)
Oto-rhino- laryngologie....	{ HALPHEN (E.)		THIEFFRY (St.)
	Pr. s. ch.		TURIAF (J.)
Parasitologie	MADURO (R.)	Pédiatrie	{ LAPLANE (R.)
Parasitologie coloniale.....ff	BRUMPT (L.)		{ MARIE (J.)
	CHABAUD		{ LÉVY (M ^{me} J.)
	{ ABOULKER (P.)	Pharmacologie	Pr. s. ch.
	{ BAUMANN (J.)		{ CHEYMOL (J. H.)
	{ GOSSET (J.)	Physiologie	{ BARGETON (D.)
	{ HUGUIER (J.)		{ PARROT (J. L.)
	{ LAURENCE (G.)		{ DOGNON (A.)
Pathologie chirurgicale....	{ LEGER (L.)	Physique médicale ...	Pr. s. ch.
	{ OLIVIER (Cl.)		{ DJOURNO (A.)
	{ PADOVANI (P.)		{ GOUGEROT (L.)
	{ POILLEUX (M.)	Psychiatrie	BARUK (H.)
	{ ROUX (M.)	Psychiatrie infantile .	MICHAUX (L.)
	{ RUDLER (J.-C.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
	{ VERNE (J.-M.)	Thérapeutique	BROUET chargé de l'enseignement
Pathologie expérimentale..	MERKLEN (P.)	Urologie	KUSS (R.)

III. — Professeurs honoraires et agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens.

MM. BASSET (A.) (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*),
 GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (V.) (*Obstétrique*),
 VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*).

**IV. — Professeurs sans chaire et agrégés
chargés de cours de clinique annexe à titre permanent.**

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	{ AMELINE (A.)	Clinique médicale . . .	{ MARCHAL (G.)
	{ FUNCH-BRENTANO (P.)		{ MOUQUIN (M.)
	{ MÉNÉGAUX (G.)		{ SOULIÉ (E.)
	{ PATEL (J.)	Clinique obstétricale..	{ DIGONNET (L.)
	{ SICARD (A.)		{ ECALLE (G.)
Clinique médicale* . . .	{ BOULIN (R.)		{ LACOMME (M.)
	{ BROUET (G.)	Clinique ophtalmologique..	{ SUREAU (M.)
	{ CACHERA (R.)		{ RENARD (G.)
	{ DELARUE (A.)	Clinique oto-rhino- laryngologique..	{ AUBIN (A.)
	{ GARCIN (J.)		{ COUVELAIRE (R.)
	{ HAGUENAU (M.)		
	{ LENÈGRE (J.)		

	MM.
Secrétaire de la Faculté...	MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint	M ^{me} CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef	Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires	{ M ^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation,

A MES PARENTS

A MA FEMME

*Qu'ils trouvent ici le témoignage
de ma profonde affection.*

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI GOUGEROT,

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS,
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE,
MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS,

*Qui nous a fait le grand honneur
de présider notre jury.*

*En témoignage de notre grati-
tude.*

A NOS JUGES.

A NOS MAITRES
A L'ECOLE DE MÉDECINE DE CLERMONT-FERRAND.

A NOS MAITRES
A LA FACULTÉ ET DANS LES HÔPITAUX DE PARIS.

AU DOCTEUR LUCIEN PERIN,
MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LAZARE.

*Notre premier maître en der-
mato-vénéréologie.*

AU DOCTEUR PIERRE DUREL,
MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LAZARE.

*Il nous a fait largement béné-
ficier de son enseignement et nous
a associé à ses recherches en nous
inspirant ce travail.*

*Qu'il trouve ici le témoignage de
notre vive reconnaissance.*

A MADAME LE DOCTEUR VÉRA ROIRON-RATNER.

*Grâce à son aide, nous avons pu
mener à bien cet ouvrage.*

AUX MÉDECINS DE L'HÔPITAL SAINT-LAZARE.

SOMMAIRE.

	Pages.
Introduction	15
Choix d'une terminologie	18

PREMIÈRE PARTIE.

CHAPITRE I.

Le groupe Pleuropneumonia	21
A. Position du groupe en microbiologie	21
B. Enumération des principales espèces	22
C. — Caractères généraux des Pleuropneumonia	24
Morphologie	24
Cycle évolutif	24
Culture	26
Sérologie	27
D. Origine et pouvoir pathogène	27
E. — En marge du groupe	32

CHAPITRE II.

Les bactéries en phase « L »	34
A. — Principaux microbes présentant la phase « L »....	35
B. — Cycles de bactéries	35
Streptobacille moniliforme	36
Proteus vulgaris	39
Techniques d'étude du cycle	41
Propriétés sérologiques	45
C. — Facteurs favorisant l'apparition de la phase « L »..	47
D. — Facteurs provoquant le retour à la bactérie	54

DEUXIÈME PARTIE.

CHAPITRE III.

Les manifestations pathologiques	55
Les urétrites amicrobiennes primitives	57
Les urétrites post-gonococciques	59
Les manifestations dites gonococciques	60
Le syndrome conjonctivo-urétro-synovial	63
Thérapeutique	67
Techniques de recherche	68
L'examen direct	68
Les difficultés d'interprétation	73
La culture	76

TROISIÈME PARTIE.

CHAPITRE IV.

Discussion	85
Moyens d'identification	85
Fréquence des Pleuropneumonia chez l'homme	89
Appréciation du rôle des P.P. en pathologie humaine....	99
Conclusions	102
Bibliographie	106

PLEUROPNEUMONIA
et
BACTÉRIES EN PHASE " L "
Étude des problèmes bactériologiques
et cliniques,

par Louis-Jacques BOREL,

Ancien Interne de l'Hôpital Saint-Lazare (Paris).

« Quand nous faisons une théorie
« générale dans nos sciences, la seule
« chose dont nous soyons certains,
« c'est que toutes ces théories sont
« fausses, absolument parlant. Elles
« ne sont que des vérités partielles
« et provisoires, qui nous sont néces-
« saires, comme des degrés sur les-
« quels nous nous reposons, pour
« avancer dans l'investigation ».

CL. BERNARD.

INTRODUCTION.

Nous nous proposons, dans la présente étude, d'exposer un double problème, bactériologique et clinique, encore peu connu en France, mais dont l'intérêt, théorique et pratique, nous paraît indéniable.

Le côté bactériologique de la question concerne les rapports et les différences qui existent entre deux aspects : les organismes du groupe pleuropneumonia d'une part, et certaines formes de mutations observées au cours de cycles bactériens, d'autre part. Nous essaierons de définir les positions biologiques respectives de ces deux blocs et d'en établir les rapports avec diverses manifestations cliniques jusqu'alors mal expliquées.

Le point de départ clinique de l'étude des pleuropneumonia de l'homme, est un chapitre de l'urologie vénérienne qui fut longtemps délaissé : celui des urétrites amicrobiennes et des urétrites résiduelles.

En 1901, WAELSCH avait décrit une forme d'urétrite primitive sub-aiguë, amicrobienne, et bien avant lui on connaissait l'urétrite traînante, sans germes, prolongeant la gonococcie. Les manifestations que nous nous proposons d'étudier étaient donc connues ; cependant, peu de médecins s'intéressaient à de telles affections, à vrai dire banales à côté des rétrécissements urétraux et des cavernes prostatiques, si fréquentes à l'époque.

En asséchant rapidement les écoulements à gonocoques, les antibiotiques modernes (sulfamides, puis pénicilline) ont remis cette question à l'ordre du jour.

DIENES et EDSALL (1937) trouvèrent des *Pleuropneumonia* dans une bartholinite, puis, en 1940, dans le col utérin. SMITH, en 1942, en trouva dans l'urètre masculin ; trois ans plus tard, à la suite des travaux d'HARKNESS, se faisait jour le sentiment que ces organismes avaient un rôle dans les urétrites amicrobiennes.

Les pleuropneumonia forment, en bactériologie, un groupe nettement individualisé, à la charnière des bactéries et des virus. En effet, ce sont des organismes dont les caractères culturels sont compatibles avec la pousse en milieux artificiels, non vivants, alors que leur extrême ténuité leur permet de passer à travers les bougies CHAMBERLAND ou BERKFELD. Bien connus en médecine vétérinaire comme agents de la pleuropneumonie des bovidés et de l'agalaxie des caprins entre autres, c'est la première fois qu'on les trouvait chez l'homme à titre pathogène.

Cette première étape franchie, les chercheurs furent conduits à étudier des affections voisines, d'étiologies inconnues. C'est ainsi que dans des cas de pyurie amicrobienne, rhumatisme pseudo-métastatique, kératodermie dite blennorragique, rhumatisme pseudo-gonococcique, syndrome conjonctivo-uréthro-synovial enfin, on isola des pleuropneumonia.

Un nouveau chapitre était ouvert : celui du rôle des *pleuropneumonia en pathologie humaine*. Bien que ces microorganismes ne fussent pas retrouvés dans tous les cas des affections précédentes, bien que des sujets apparemment sains en fussent porteurs, l'ensemble des faits bactériologiques et cliniques constituait un ensemble cohérent.

A peine cette conception était-elle admise, qu'elle était mise en doute par l'étude d'un phénomène observé dès 1935 par M^{me} KLIENEBERGER-NOBEL. Travaillant sur des cultures de streptobacille moniliforme, cet auteur avait décrit, intriquées aux colonies microbiennes, de fines colonies identiques aux colonies de pleuropneumonia qu'elle avait baptisées : « *Pleuropneumonia like organisms colonies* » (P.P.L.O., c'est-à-dire colonies d'organismes semblables aux Pleuropneumonia). Elle crut qu'il s'agissait-là d'une symbiose Streptobacille Moniliforme et Organismes « L ». Reprenant ces travaux, outre-Atlantique, L. DIENES observa que l'apparition des P.P.L.O. de KLIENEBERGER, dans une culture microbienne, est toujours précédée d'une transformation particulière des bactéries présentes dans la culture et que ces P.P.L.O. naissent de cette transformation. Il détruisait ainsi l'hypothèse de la symbiose, en même temps qu'il apportait un jour

nouveau au problème, plus vaste, de la reproduction microbienne. Pour lui, la mutation du Streptobacille Moniliforme en un autre organisme — de signification et de pouvoir pathogène probablement différents — impliquait un processus reproductif général, dont devaient être doués tous les microbes.

Ainsi, le laboratoire, en débordant très largement le cadre de la clinique, remettait-il en question l'étiologie proposée précédemment. En effet, les figures microscopiques isolées des spécimens pathologiques *pouvaient être, soit des Pleuropneumonia, germes bien déterminés, de pouvoir pathogène connu, soit des P.P.L.O., formes de passage, état transitoire sans signification morbide, d'un cycle bactérien jusqu'alors ignoré.*

Tel est l'enchaînement des faits qui ont concouru à la création de ce problème aux multiples faces, cliniques et bactériologiques.

Peu de spécialistes se sont associés à ces recherches. En Angleterre, ceux qui ont le plus travaillé la question sont : M^{me} KLIENEGER-NOBEL, MM. EDWARD, HARKNESS, FINDLAY, BUSHBY, WILLCOX, SALAMAN ; il faut y ajouter MM. BEVERIDGE et CAMPBELL à Melbourne. La contribution nord-américaine la plus importante est certainement celle de L. DIENES et ses collaborateurs à Boston, sans oublier MM. SABIN, MORTON, SMITH.

En France, le problème bactériologique a été évoqué par R. TULASNE (1949), simultanément avec la partie clinique (P. DUREL et collaborateurs, 1949-1950).



Nous avons cherché à exposer les éléments du problème le plus clairement possible ; nous n'avons pas la prétention de le résoudre, mais peut-être, à la lumière des travaux qui lui ont été consacrés, et en nous aidant des recherches que nous faisons depuis trois ans dans le service du Docteur P. DUREL à l'Hôpital Saint-Lazare, aurons-nous contribué à l'organiser un peu.

La première entrave fut pour nous la confusion qui existe dans les termes, plusieurs désignant souvent une seule chose, souvent aussi le contraire, d'où notre premier souci de choisir une nomenclature et de l'employer à l'exclusion de toute autre. Ensuite, nous avons divisé le problème en trois parties : *la première* contient les éléments bactériologiques (étude des Pleuropneumonia et des mutations bactériennes) — *la seconde*, les descriptions cliniques des affections où l'on a trouvé des pleuropneumonia et les techniques propres à ces recherches ; *la troisième*, enfin, est consacrée aux moyens d'identification et aux statistiques de fréquence des Pleuropneumonia chez l'homme.

En conclusion, en dépit du trouble jeté par les phénomènes de mutation bactérienne, il semble que l'on doive compter avec les Pleuropneumonia en pathologie humaine. Les techniques que nous avons employées (cytologie exfoliatrice urétrale pour la recherche des « inclusions » cellulaires, cultures systématiques sur milieux appropriés) nous en ont convaincu. Certes, l'étiologie de toutes les urétrites microbiennes, des kératodermies dites blennorragiques, des rhumatis-

mes supposés gonococciques, et autres, n'est qu'en partie révélée, et il serait faux de croire que les seuls Pleuropneumonia couvrent entièrement ce vaste horizon.

Nous avons illustré cette étude de photographies personnelles ou bien de documents qui nous ont été très aimablement prêtés par MM. DIENES, EDWARD, HARKNESS, P. de MEŞQUITA, SABIN, que nous remercions très vivement ici.

Nous avons résumé en un tableau les observations les plus démonstratives que nous avons pu recueillir dans le Service où nous travaillons et nous remercions très vivement Mme le D^r ROIRON-RATNER, Chef du Laboratoire de bactériologie de ce Service, qui, pendant tout notre travail, nous a fait profiter de ses connaissances.

Nous remercions également le D^r S. BUSHBY des techniques dont il a bien voulu nous instruire.



Le choix d'une terminologie.

En 1935, Mme KLIENEBERGER-NOBEL baptisait, « Pleuropneumonia like organisms » les aspects microbiens qu'elle avait isolés de cultures de Streptobacille Moniliforme; en 1937, elle utilisa ce même terme de P.P.L.O. pour désigner les organismes de morphologie semblable, qu'elle venait d'isoler chez le rat. Plus tard, quand DIENES eut montré qu'il ne s'agissait pas de symbiose et que d'autres eurent prouvé que les organismes du rat étaient d'authentiques Pleuropneumonia, le terme d'organisme « L. » fut de plus en plus employé, désignant tour à tour des phases de mutation ou des Pleuropneumonia.

Nous avons réuni dans un même groupe tous les Pleuropneumonia mais, pour marquer les différences de pouvoir pathogène existant entre les agents de la pleuropneumonie par exemple, et les germes isolés chez le chien, nous avons distingué deux genres : l'un *Asterococcus Borrel* qui comprend les seuls microbes de la pleuropneumonie des bovidés et de l'agalaxie, l'autre, *Asterococcus Innominés*, englobant toutes les autres espèces, y compris celle de l'homme.

Pour désigner ces espèces, nous avons emprunté à SABIN sa nomenclature, pensant qu'un nom, même latin, serait plus évocateur qu'un chiffre.

Un point très important de la question, est la distinction entre les pleuropneumonia et les aspects observés au cours des cycles bactériens. « Quoique les organismes ressemblant aux pleuropneumonia, « mais dérivant de bactéries, possèdent nombre des caractères typiques du groupe pleuropneumonia, beaucoup de races étant stables « et n'ayant aucune tendance à retourner à la forme bacillaire, il semble souhaitable de les classer séparément des autres membres du « groupe » (EDWARD, 1950).

Avec la majorité des auteurs, nous partageons cette opinion, aussi, leur avons nous refusé le nom de pleuropneumonia.

Nous avons couvert du terme « Phase L. » précédé ou suivi du nom

du germe mutant, l'ensemble du phénomène de mutation; par exemple : phase « L » du proteus, ou protéus en phase « L ». « L » sert à rappeler l'analogie (morphologique) qui existe entre ces aspects et les vrais pleuropneumonia. Le groupement des phases « L » en colonies donne les colonies « L ».

Pour aboutir à la phase « L », une bactérie passe par un certain nombre de stades, dont le plus important est la formation de « large bodies » (DIENES). SABIN en Amérique, puis en France TULASNE, appellent cet aspect « corps globuleux »; nous avons choisi le terme plus général de « formes géantes ».

Enfin, pour la recherche des Pleuropneumonia de l'homme, dans les frottis, toutes sortes de dénominations ont été proposées; nous parlerons d'« inclusions cellulaires », nous cantonnant ainsi dans une prudente réserve.

PREMIÈRE PARTIE.

CHAPITRE I.

LE GROUPE PLEUROPNEUMONIA.

A. — Position du groupe en microbiologie.

Les organismes du groupe pleuropneumonia s'apparentent par certains points aux virus ; par d'autres, au contraire, ils en diffèrent totalement. Ils passent à travers les filtres Chamberland et Berkfeld qui ne se laissent traverser que par les virus ; par contre, ils poussent sur milieux artificiels, comme les bactéries. *Le groupe pleuropneumonia se situe donc à la charnière unissant deux mondes.*

Cette contradiction, dans le comportement de ces organismes, fait encore hésiter les bactériologistes désireux de classification :

NOWAK, TURNER, KLIENEGER, SMILES constatant à tour de rôle le polymorphisme des éléments, et le fait que leur reproduction n'était pas due uniquement à des phénomènes de scissiparité, pensèrent qu'il ne pouvait s'agir de bactéries au sens propre du mot. La question se compliqua encore par la découverte de longs filaments dans les cultures de pleuropneumonia bovis, lesquels, en se rompant, libèrent, pour un nouveau cycle, des granules élémentaires. LEDINGHAM (1933) proposa de classer les pleuropneumonia avec les Actinomycètes ; plus tard, TURNER (1935) en fit un ordre indépendant : les Borrelomycétales ; SABIN enfin (1941) créa pour eux la classe « Paramycètes ».

En face des bactériologistes optant pour la non confusion avec les bactéries, se trouvent d'autres chercheurs, soutenant la théorie inverse. BUCHANAN dès 1918, plaça le genre *Asterococcus* Borrel, ayant comme chef de file *Asterococcus Mycoïdes* (agent de la pleuropneumonie des bovidés), avec le genre *Haemophilus* Winslow. DIENES (1942) reprit cette opinion et l'appuya d'arguments solides tirés de ses recherches personnelles.

Pour lui, il s'agit d'un groupe microbien analogue à tous les autres mais de taille inférieure. La forme élémentaire est un petit bacille à coloration bipolaire dont le cycle évolutif, par transformation en « corps volumineux » n'est pas, quoi qu'on en ait dit, « spécifique du

groupe pleuropneumonia mais se retrouve souvent dans les cultures bactériennes. Et DIENES de définir ainsi le groupe : « les organismes « qui le composent sont de petits bacilles Gram négatif, à coloration « bipolaire, dont le caractère distinctif est la tendance à se gonfler « en formes rondes, à l'intérieur desquelles se fait la reproduction « des bacilles ».

L'habitat de ces germes est le tissu muqueux des animaux ou des hommes ; nombre d'entre eux étant pathogènes. Ils demandent pour pousser, l'addition au milieu de culture, de sérum frais d'animal, propriété qui les rapproche des genres *Pasteurella* et *Haemophilus*.

EDWARD (1950) lui, se défie des conclusions ; il pense que toutes les classifications proposées sont critiquables, et que tenter d'en faire prévaloir une, même nouvelle, à l'heure actuelle, est prématuré.

D'autre part, l'intérêt des divers pleuropneumonia, est extrêmement variable : autant les microorganismes de la pleuropneumonie des bovins ou celui de l'agalaxie des caprins, sont importants en médecine vétérinaire, autant les autres ne représentent-ils qu'une curiosité de laboratoire.

Quoi qu'il en soit, on tend actuellement à faire des pleuropneumonia, un groupe microbien banal, ne différant des autres que par la taille des germes qui le composent.

B. — Les principales espèces du groupe et leurs synonymes.

Un seul genre :

Le groupe pleuropneumonia ou *Borrelomycetaceae* (TURNER, 1935) ou *Parasitaceae* (SABIN, 1941) ne contient qu'un seul genre *Asterococcus* dont nous donnons la liste des synonymes :

- *Coccobacillus* (MARTZINOVSKI, 1911) ;
- *Micromyces* (FROSCH, 1923) ;
- *Mycoplasma* (NOWAK, 1929) ;
- *Asteromyces* (WROBLEWSKI, 1931) ;
- *Borrelomyces* (TURNER, 1935) ;
- *Bovimyces* (SABIN, 1941).

Deux espèces :

L'espèce type dans ce genre unique est l'*Asterococcus Mycoïdes* Borrel (Nocard et Roux, 1898), agent de la pleuropneumonie des bovidés, encore appelé :

- Coccobacillus Mycoïdes peripneumoniae* (MARTZINOVSKI, 1911) ;
- Micromyces Peripneumoniae Bovis Contagiosae* (FROSCH, 1923) ;
- Mycoplasma Peripneumoniae* (NOWAK, 1929) ;
- Asteromyces Peripneumoniae Bovis* (WROBLEWSKI, 1931) ;
- Borrelomyces Peripneumoniae* (TURNER, 1935) ;
- Bovimyces Pleuropneumoniae* (SABIN, 1941),

La seconde espèce, très importante, est le microbe de l'Agalaxie contagieuse des *caprins* (BRIDRÉ et DONATIEN, 1925), appelé aussi :

- *Anulomyces Agalaxiae* (WROBLEWSKI, 1931) ;
- *Borrelomyces Agalaxiae* (TURNER, 1935) ;
- *Capromyces Agalaxiae* (SABIN, 1941).

Ce sont là les deux espèces majeures du groupe, du moins sous l'angle des manifestations pathologiques. En effet elles sont les seules dont le caractère pathogène est certain ; pour toutes celles que nous allons passer en revue maintenant, il n'existe que des présomptions de pouvoir pathogène, à tel point que l'on s'est demandé parfois si ces organismes faisaient réellement partie du groupe pleuropneumonia.

C'est cette différence de signification morbide qui fait que, pour ces espèces, les Anglo-Américains hésitent souvent à dire pleuropneumonia et parlent « d'organismes analogues aux pleuropneumonia » (*pleuropneumonia like organisms*, DIENES, HARKNESS, etc.).

Chez le chien on trouve deux types : *Asterococcus canis* type I et type II (SCHOENTENSACK, 1936) ou encore *Canomyces Pulmonis* I et II (SABIN, 1941) ; BEVERIDGE, dans une récente communication personnelle, nous a appris qu'il avait isolé un organisme identique de la sécrétion préputiale du chien.

Chez le rat, on a isolé un grand nombre d'espèces :

- Race L3 (KLIENEGER, 1937) ou *Murimyces Pulmonis* (SABIN, 1941) ;
- Race L4 (KLIENEGER, 1938) ou *Murimyces Arthritidis* (SABIN, 1941).

Ce pleuropneumonia est probablement identique au Virus pyogène de WOGLOM et WARREN (1938) et à la Race L7 (FINDLAY et coll., 1938), peut-être même aussi à l'organisme de BEEUWES et COLLIER (1949).

Chez la souris, on a isolé 6 races, groupées en 3 types :

- Le type A ou *Musculomyces Neurolyticus* (SABIN, 1938) ou L5 (KLIENEGER, 1940).
- Le type B ou *Musculomyces Arthrotropicus* (SABIN, 1939).
- Les types C, D, E ou *Musculomyces Histotropicus* (SABIN).
- Enfin le type L6 (FINDLAY, 1940) qui correspond sans doute à une race identique isolée par EDWARD mais non baptisée (1940).

Chez l'homme, on a isolé de nombreuses races mais, vu la fragilité des arguments en faveur de leur autonomie et de leur pouvoir pathogène, aucune dénomination n'a encore été proposée.

Reste, en dernier lieu, une espèce isolée en 1945 de l'embryon de poulet par VAN HERICK et EATON. On ne lui connaît aucun pouvoir pathogène ; d'autre part, le poulet n'héberge habituellement pas de pleuropneumonia, cependant le D^r BEVERIDGE vient de nous faire savoir qu'il a isolé un pleuropneumonia chez le poulet, au cours d'affections bronchopulmonaires.

C. — Caractères généraux des pleuropneumonia.

Nous avons préféré nous débarrasser de la confusion terminologique avant d'aborder l'étude des principaux caractères des micro-organismes du groupe pleuropneumonia. Pratiquement, il n'est pas deux auteurs qui soient d'accord sur la totalité des caractères ou des propriétés de ces germes. Cependant, les traits suivants se dégagent :

Morphologie du corps élémentaire.

Le corps élémentaire est un petit bacille variant de 125 à 250 micromus (μ), taille qui lui permet de traverser les filtres bactériologiques. Il ne prend le colorant de Giemsa qu'à ses extrémités, et se colore assez mal par les autres méthodes. Il est gram négatif. Cette forme bacillaire si elle est la plus fréquente, est loin d'être la seule et le polymorphisme des pleuropneumonia est certainement un caractère des plus constants et des plus importants. La plupart des chercheurs ont interprété ces diverses formes comme autant de stades d'un cycle évolutif.

Les aspects les plus fréquents sont les suivants :

Petits granules, bacilles, filaments bacilliformes, formes rondes (de $1/10^{\circ}$ à 10 μ s et plus) ; la coalescence de ces formes rondes, autolysées, donne un aspect d'ampoule vide (DIENES) ; pour SABIN, il existe aussi des formes annulaires « globuleuses, en amas de chromatine », triangulaires, rectangulaires, en virgules, etc...

Il faut insister enfin sur la grande fragilité à la distorsion de toutes ces formes, ce qui rend leur examen délicat et leur interprétation scabreuse. Sans doute beaucoup d'entre elles ne correspondent-elles qu'à la détérioration de formes plus simples, au cours des manipulations bactériologiques.

Cycle évolutif du pleuropneumonia.

a) REPRODUCTION PAR BOURGEONNEMENT : (TANG, 1935).

Première éventualité : l'évolution passe par cinq stades différents (figure 1).

1) Stade granuleux : Les granules apparaissent comme la forme élémentaire de l'organisme. Ce sont de petits grains évoquant les diplo ou les coccobacilles ; leur taille varie de 150 à 400 micromus. Ils se colorent facilement par le Giemsa, mais peuvent être aussi examinés au fond noir.

2) Stade filamenteux : L'augmentation de volume des éléments du stade précédent donne naissance à des « sphéroïdes » de 450 à 800 micromus. Un ou deux bourgeons naissent de ce « sphéroïde », s'en éloignent, lui restant relié par un fin filament. Ce filament est soit très court (d'où aspect de spore tétanique), soit très long occupant plusieurs champs. Contrairement aux granules, ces filaments se colorent mal par le Giemsa. On les met en valeur par l'examen au fond noir.

3) Stade des ramifications : En de nombreux points du filament apparaissent des zones de condensation protoplasmique d'où vont partir de nouveaux filaments.

4) Stade de formation des chaînes : Les granules condensés à l'intérieur du filament, se multipliant de plus en plus, donnent à l'ensemble l'aspect de chaînettes streptococciques. Ce stade se colore bien par le Giemsa.

5) Stade de désintégration : la chaîne se rompt, libérant sous forme de granules élémentaires les points de condensation protoplasmique, et le cycle recommence.

Deuxième éventualité :

1) Stade granuleux : identique.

2) Stade filamenteux : identique jusqu'à la pousse des bourgeons. Le filament qui relie les bourgeons aux « sphéroïdes » se rompt alors qu'il est encore très court, libérant ainsi les granules élémentaires porteurs d'une petite queue qui ne tarde pas à disparaître.

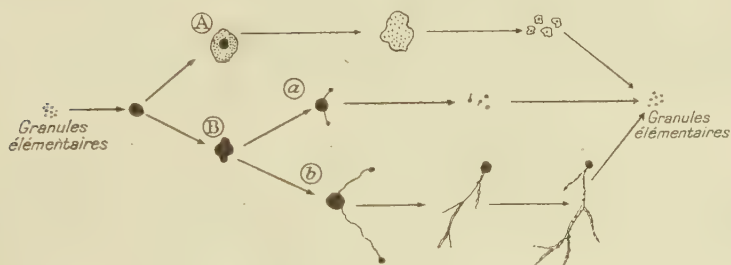


FIG. 1. — Modes de reproduction du pleuropneumonia bovis
(Inspiré de TOPLEY et coll. 1946).

A = Reproduction par formation de corps nucléé à partir d'un sphéroïde.

B = Reproduction par bourgeonnement :

a) libération immédiate des granules ;

b) libération après passage par le stade filamenteux.

c) REPRODUCTION PAR FORMATION DE CORPS NUCLÉÉ.

1) Stade granuleux : identique.

2) Formation du sphéroïde : identique, mais à partir de ce moment le sphéroïde s'entoure d'une masse chromatique (pseudo-protoplasmique) qui se bourne de granules élémentaires par fragmentation du sphéroïde et s'appelle alors « corps nucléé ». Finalement, celui-ci éclate, libérant les granules élémentaires.

c) REPRODUCTION PAR AUTOLYSE DE FORMES ROND (DIENES).

Les formes bacillaires ou filamenteuses s'enflent pour donner une forme ronde qui s'autolyse rapidement. La coalescence de nombre de ces formes autolysées, détermine une sorte d'ampoule vide, au sein de laquelle, par segmentation ou par germination, vont naître de nou-

veaux granules ou de nouveaux filaments. C'est l'éclatement des parois de l'ampoule qui libère ces néoformations.

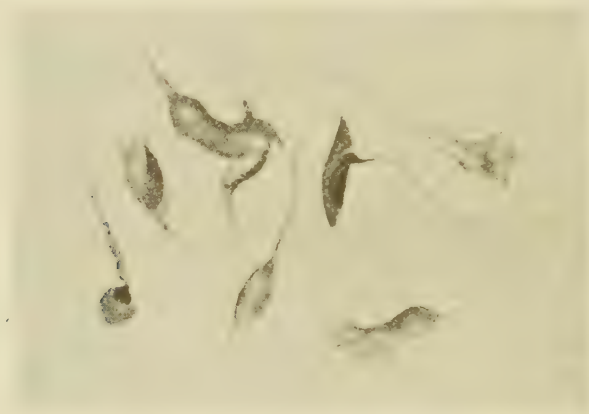


FIG. 2. — Corps nucléés avec éléments chromatiques entourés par une gaine colorée en bleu ; colonie de pleuropneumonia de 6 jours sur gélose au sérum.

(Préparation et photographie A. B. Sabin, in Dubos, 1948).

Culture des pleuropneumonia.

La culture des pleuropneumonia est aisée. Elle fut réalisée d'abord pour le pleuropneumonia bovis, en 1898, à l'Institut Pasteur, par NOCARD et ROUX. C'est elle qui permit, par la suite, l'étude des germes isolés des rats, souris, chiens, etc... En effet, ces animaux, infectés de pleuropneumonia, ne présentent que des manifestations pathologiques frustes ; aussi bien souvent, la révélation, par culture, de pleuropneumonia chez eux fut-elle une surprise.

En culture liquide, le pleuropneumonia provoque un trouble léger et opalescent, allant du brillant moiré au trouble franc. Certaines races peuvent même fournir un sédiment important qui se dépose au fond du tube. A l'examen microscopique de ce dépôt, on note la présence de nombreux filaments (principalement avec le pleuropneumonia bovin).

En culture solide, l'aspect est typique. A l'observation fine, on voit des microcolonies de 1 à 6/10^e de millimètre de diamètre, très nombreuses, envahissant la surface de la boîte en quelques jours (2 à 5 jours). On retrouve, suivant les espèces, les types des colonies R. et S. des bactériologistes. Cultivées en aérobose, l'aspect typique est celui du « clou ». La colonie se composant de trois parties : une discoïde disposée à la surface de la gélose, régulièrement ronde, coiffée par la seconde, sorte de petit mamelon, surélevé, lui aussi parfaitement rond ; une troisième, au contraire, qui s'enfonce dans l'épaisseur de la gélose à la manière d'une pointe de clou (figure 2). En ana-

érobie, ce phénomène disparaît, il ne reste de la colonie que le disque et le mamelon ; parfois même le mamelon aussi s'efface. Dans l'ensemble, les pleuropneumonia sont anaérobies facultatifs, seules quelques races plus exigeantes demandent l'anaérobiose stricte. La température optima de pousse est de 37°. Les races, les moins exigeantes sont celles extraites du sol et des eaux d'égouts.

Sérologie.

Les études les plus importantes ont été effectuées par BEVERIDGE et CAMPBELL, à Melbourne, qui ont travaillé principalement sur le Pleuropneumonia Bovis. Ces auteurs ont schématisé la réaction de fixation de complément et la réaction d'agglutination, cette dernière décrite par CAMPBELL. Les anticorps fixant le complément apparaissent 6 à 10 jours après la contamination, alors que les agglutinines se manifestent plus tard, vers 9 à 12 jours. Les deux réactions sont à peu près parallèles avant l'apparition des signes cliniques, mais les agglutinines disparaissent rapidement, avant que l'on ait pu faire le diagnostic de la maladie. Par contre, l'anticorps fixant le complément augmente régulièrement jusqu'à la mort. Donc, dans les atteintes chroniques, on a une réaction de fixation du complément très positive et un test d'agglutination négatif. Cette évolution apparaît bien dans le diagramme établi par CAMPBELL (voir p. 29).

Chez la souris, SABIN (1938), EDWARD (1940) ont étudié, dans l'espoir de classer les espèces, les réactions d'agglutination. Les espèces rat et souris montrent parfois des réactions croisées. La plupart des recherches sérologiques restent l'apanage des laboratoires de recherches très spécialisés ; où elles servent à l'identification des espèces (dépistage des animaux porteurs de germes), vu la gravité de l'affection.

Toutes les tentatives entreprises jusqu'à ce jour pour mettre au point une réaction sérologique spécifique du pleuropneumonia de l'homme ont échoué.

D. — Origine et pouvoir pathogène.

1) L'*Asterococcus bovis*.

En 1898, NOCARD et ROUX, poursuivant des travaux commencés par PASTEUR en 1882, annonçaient qu'ils avaient découvert, sous forme de culture, le microbe de la péripneumonie (1). En effet, on ne connaissait jusque là pas d'étiologie à cette maladie qui décimait les troupeaux. Ces auteurs cependant ne réussirent pas à déterminer le corpuscule infectieux élémentaire. Ce n'est que 12 ans plus tard que BORDET en précisa la morphologie en décrivant des granules, de fins

(1) Les auteurs français appellent cette affection péripneumonie ; les Anglo-Saxons, pleuropneumonie ; nous avons opté pour cette dernière dénomination qui nous paraît plus logique et plus explicative.

filaments, et des formes arrondies qu'il assimila aux formes bactériennes communes. Simultanément, BORREL (1910) observa une morphologie plus complexe, et, tout en confirmant l'existence des formes précédentes, y ajouta l'aspect fréquemment observé, de longs filaments branchus. Pour lui, ces filaments naissaient des formes arrondies d'où le terme qu'il proposa pour la nomenclature : *Asterococcus peripneumoniae bovis* ; par la suite, ce pleomorphisme fut confirmé, et nombre d'hypothèses échafaudées relatives à sa signification.

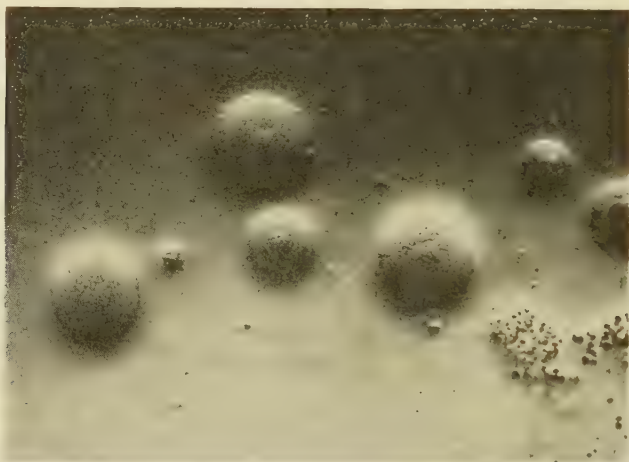


FIG. 3. — Aspect des colonies d'*Asterococcus Bovis* (éclairage oblique).

La maladie animale : Cet organisme détermine chez les bovins une affection grave, entraînant la mort, en deux jours à trois mois, suivant les formes. Le début est insidieux, analogue à celui de toutes les maladies des bovins.

Quinze à vingt jours après le contage, apparaissent les premiers symptômes :

L'animal reste debout, la tête basse, les pattes écartées, cherchant à se soustraire à tout contact, à cause de la sensibilité de sa paroi thoracique. La respiration est haletante, irrégulière. Chaque mouvement réveille une toux sèche et quinteuse, puis grasse et profonde. La température s'élève jusqu'à 41°.

L'examen révèle l'existence d'une broncho-pneumonie accompagnée d'un épanchement pleural.

En 2 à 3 semaines, l'animal meurt asphyxié.

Dans certaines formes légères, où la mort n'est pas la sanction obligatoire ; la maladie passe à la chronicité. Il se forme des séquestres dans les anciens foyers d'hépatisation. L'animal se cachectise et meurt en 2 à 3 mois.

Fait intéressant, les veaux à mamelle présentent souvent des arthrites et des synovites.

Les lésions : A l'autopsie, on confirme l'existence d'une pleurésie fibrineuse, pseudo-membraneuse et exsudative. La lésion pulmonaire est l'hépatisation d'un lobe qui, à la coupe, « laisse ruisseler un abondant liquide teinté de sang ».

Pouvoir pathogène expérimental : La spécificité du microbe de la pleuropneumonie est nette. Seuls les bovins sont réceptifs à l'infection expérimentale. Par injection sous-cutanée on entraîne la mort en 10 à 15 jours (œdème considérable). Si l'injection est faite sous la peau de l'extrémité de la queue, elle ne provoque qu'une réaction minime qui toutefois, suffit pour immuniser l'animal (WILLEMS, 1852). Par injection intra-péritonéale, la mort est de règle. Par ingestion, on n'obtient aucun résultat, tant dans le sens infectieux que dans le sens immunitaire.

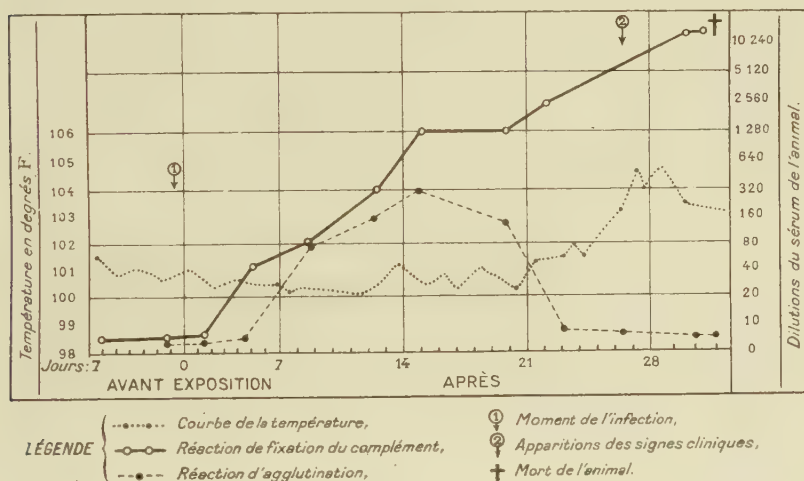


Fig. 4. — Les réactions sérologiques au cours de la Pleuropneumonia expérimentale (in A. D. CAMPBELL, 1938).

« L'infection fut réalisée par exposition d'animaux non vaccinés à l'atmosphère d'une culture de pleuro-pneumonia. L'apparition des anticorps avant les signes cliniques est évidente, de même que le caractère transitoire des réactions d'agglutination ».

Les différentes races de pleuropneumonia Bovis :

EDWARD (1947 à 1950) a décrit deux races de pleuropneumonia vivant dans le tractus génital, différentes de celle qui détermine la pleuropneumonie. Il les a baptisé Race P. et Race S. à cause des différences de pouvoir pathogène qui les caractérise. La race S. est saprophyte, la race P. au contraire détermine une réaction inflammatoire du tractus génital, prédisposant sans doute les femelles à la stérilité. Ces différences cliniques s'accompagnent de divergences bactériologiques.

L'une comme l'autre de ces races, peut être retrouvée dans le liquide sé-

minal des tåureaux. Si on inocule à une g  n  sse vierge une culture de la race P. on obtient une inflammation du tractus génital, tandis que la race S. ne produit aucun désordre pathologique.

2. *Asterococcus agalaxiae*.

Ce microbe fut découvert en 1925 par BRIDRÉ et DONATIEN. Ses caractères morphologiques sont exactement superposables à ceux de l'*Asteromyces peripneumonia*. Il est l'agent d'une maladie complexe, frappant chèvres et moutons, et qui peut revêtir deux formes évolutives principales :

La forme aiguë, est parfois foudroyante. Hyperthermie, abatement, inappétence, puis mort avant qu'on ait p   localiser la maladie. Parfois, cependant, l'affection est moins brutale, se manifestant par la triade : mammite uni ou bilatérale (chez les femelles lactantes seulement), claudication (arthrites), kératites. La mort termine ce tableau au bout de 6 à 8 jours.

La forme chronique est la reproduction atténuée de la précédente : atrophie de la mamelle qui se truffe d'indurations, déformations articulaires, kératites évoluant soit vers l'ulcération soit vers la résolution. Chez les femelles en gestation, l'avortement n'est pas rare.

Les moutons peuvent présenter la même maladie ; ils sont d'ailleurs avec les chèvres, les seuls animaux réceptifs à l'infection expérimentale.

3. Les *Asterococcus canis*.

L'isolement de germes à type pleuropneumonia chez le chien, a été réalisé en 1934 par SCHOENTENSACK et KITASATO. Ces organismes, dont on distingue deux races sérologiques, ont été recueillis dans le tractus respiratoire de l'animal. A l'heure actuelle, il n'est pas prouvé qu'ils soient responsables d'une maladie quelconque du chien.

Canomyces pulmonis type I, cependant, semble apte à produire expérimentalement chez le chien, des phénomènes pathologiques pulmonaires.

Canomyces pulmonis type II, par contre, est certainement dépourvu de pouvoir pathogène.

Ils ont l'un et l'autre, une sérologie homologue, distincte de celle des autres membres du groupe.

Enfin, il y a lieu de mentionner la race récemment isolée par BEVERIDGE de la sécrétion préputiale du chien, dont nous ne savons du reste pas si elle est pathogène ou saprophyte.

4. Les pleuropneumonia du rat.

La première race isolée le fut en 1937 par Mme KLIENEGER-NOBEL et STEABEN. Jusqu'en 1942, une dizaine d'auteurs décrivirent au moins

(1) Ces paragraphes sur la Pleuropneumonie et sur l'Agalaxie ont été rédigés d'après E. DUJARDIN-BEAUMETZ et d'après J. BRIDRÉ, in « Les Ultra-virus des Maladies Animales » (Maloine, ed. 1948).

6 races différentes ; en fait, après examen de leurs travaux et comparaison avec les faits cliniques, il semble n'exister que deux groupes, correspondant chacun à une race précise, l'une plus particulièrement arthrophile, l'autre à localisation pulmonaire.

Murimycetes arthritidis (ou L 4) est l'agent de la polyarthrite spontanée du rat (1), maladie qu'il peut aussi déterminer chez la souris ; d'autre part, on trouve ce germe dans certains abcès cutanés, ce qui a fourni l'occasion d'isoler quelques races. Au point de vue expérimental, ni le singe, ni le lapin, ni le cobaye ne sont sensibles à l'infection par L 4.

Murimycetes pulmonis (ou L 3) a été isolé d'abcès chroniques du poumon du rat ; il est possible qu'il en soit responsable, mais rien n'est moins certain puisque le rat n'est pas sensible à l'infection expérimentale.

De plus, le rhino-pharynx de rats apparemment sains héberge souvent des pleuropneumonia de ce type L 3.

Ces deux races L 3 et L 4 sérologiquement distinctes entre elles et vis-à-vis des autres pleuro-pneumonia. Toutes les races décrites chez le rat se rapportent au type sérologique, soit de L 3, soit de L 4. Ainsi peut-on penser qu'il n'existe bien que deux types de pleuropneumonia du rat.

5. Les pleuropneumonia de la souris.

Ce groupe est plus complexe que le précédent et, en quelques années, cinq races principales ont été décrites :

Musculomyces neurolyticus est l'hôte habituel des conjonctives de la souris ; cet habitat n'est pas exclusif et on a pu le retrouver dans les poumons et le cerveau. Il doit son nom au pouvoir qu'il a de fabriquer une toxine neurotrope. L'étude de cette dernière a montré qu'il s'agissait d'une exo-toxine (elle est présente dans le filtrat d'un bouillon de culture) antigénique, thermolabile.

Expérimentalement, injecté par voie transecrébrale, *musculomyces neurolyticus* détermine une « rolling disease » marquée de signes nerveux choréiformes entraînant rapidement la mort. L'autopsie montre des lésions extensives de dégénérescence, sans réaction inflammatoire, dans toutes les parties du système nerveux.

Par voie intraveineuse, on réalise des *arthrites fugaces* guérissant sans séquelles (il ne persiste aucune lésion d'ankylose ou d'atteinte des cartilages articulaires).

Musculomyces arthrotropicus est la seconde race importante. Elle fut isolée du cerveau et de la muqueuse nasale et donne expérimentalement des lésions voisines de celles de la précédente.

Bien qu'elle détermine aussi une « rolling disease », on n'a pu mettre en évidence de toxine. Son nom témoigne de sa spécialisation pathologique elle produit en effet des *arthrites chroniques* évoluant, cette fois-ci, très souvent vers l'anxylose.

(1) L'auroéomycine est efficace pour prévenir ou traiter la polyarthrite expérimentale (KUZELLE, 1949).

Restent à étudier trois races que SABIN (1939) a réunies en une seule : *Musculomyces histotropicus*, les unes et les autres ont été isolées du cerveau ou du rhino-pharynx et toutes déterminent des arthrites.

Comme les autres espèces de pleuropneumonia, chaque race (1) a sa sérologie propre ne croisant avec aucune autre du groupe.

En somme, les pleuropneumonia du rat et de la souris apparaissent comme des organismes très voisins est l'on peut, avec DIENES, se demander si « les faibles différences dans l'aspect des colonies ou « dans la morphologie des cultures ont une signification ».

6) Les pleuropneumonia de l'homme.

C'est principalement dans les voies uro-génitales de l'homme ou de la femme que l'on a constaté des pleuro-pneumonia (exceptionnellement : liquide articulaire ou, peut-être, écoulement conjonctival).

Il faut être, ici, très prudent. Voici plus de deux ans que, dans le Service du D^r DUREL, nous essayons de définir la position bactériologique des organismes trouvés chez l'homme et d'apprécier leur valeur pathogène. La question interfère avec celle des bactéries en phase L et du saprophytisme, aussi pensons-nous qu'il est préférable de discuter de l'ensemble après étude de cette phase « L », et ceci constituera la deuxième partie de ce travail.

E. — En marge du groupe.

En marge du groupe pleuropneumonia se trouvent deux microorganismes qui s'y intègrent peut-être :

- les pleuropneumonia du sol et des eaux d'égouts,
- les corps coccobacillaires de Nelson.

En 1936, LAIDLAW et ELFORD, puis, en 1937, STEIFFERT, isolèrent du sol un microorganisme filtrant et prenant en culture l'aspect du pleuropneumonia. SABIN, en 1941, le classa dans la famille des Saprophytaceae, genre Sapromyces, espèce Sapromyces Laidlawi, races A, B, C.

A l'heure actuelle, tous les auteurs sont d'accord pour assimiler à une même espèce les races de LAIDLAW et celle de STEIFFERT. Les différences avec les membres du groupe pleuropneumonia sont minimes. Le corpuscule élémentaire ne mesure que 125 à 175 micromus ; les colonies sur gélose sont plus grandes ; en milieu liquide, il ne s'agit plus d'une légère opalescence mais, au contraire, d'un trouble franc entraînant au fond un dépôt très abondant (Cf Tableau synoptique p. 52). Les races isolées ont une sérologie homologue. La vraie différence est le fait que *ces organismes peuvent pousser sans l'adjonction, au milieu, de sang, ascite ou sérum humain*. D'autre part ils sont tous dépourvus totalement de pouvoir pathogène.

Le coccobacille isolé par NELSON en 1935 semble être l'agent du

(1) D'après la classification de SABIN.

catarrhe infectieux et du coryza des volailles d'où il a été isolé. On le trouve aussi dans l'oreille moyenne et le cavum des rats et souris.

Cet organisme traverse les filtres et son corpuscule élémentaire ne dépasse pas 400 micromus. Il requiert pour pousser (principalement dans les passages qui suivent son isolement) l'adjonction au milieu, de sang ou de sérum humain. Sur gélose-ascite les colonies sont étroitement semblables à celles des pleuropneumonia : centre dense et périphérie plus mince.

Pour les auteurs anglais, ces deux organismes sont d'authentiques pleuropneumonia. Pour DIENES (U.S.A.) les choses sont moins nettes et il les appelle « organismes similaires aux pleuropneumonia, de classification incertaine ».

Telles sont les principales espèces du groupe pleuropneumonia. Il est impossible de ne pas noter ici les différences de pouvoir pathogène d'un germe à l'autre. Le Pleuropneumonia Bovis et le Pleuropneumonia Agalaxiae reproduisent toujours, quelles que soient les conditions, la même maladie épidémique contagieuse et sont étroitement adaptés à l'hôte pour lequel ils sont pathogènes. Les pleuropneumonia du rat, de la souris et de l'homme sont beaucoup moins spécifiques ; il existe des sérologies croisées, l'infection d'un animal avec un germe venu d'une autre espèce est possible, enfin les manifestations morbides qu'ils déterminent varient suivant le mode d'introduction des microorganismes et l'on n'est pas toujours certain qu'ils sont bien les agents de ces manifestations. A l'autre bout de la chaîne sont des pleuropneumonia non pathogènes, ceux isolés du chien, du sol, des eaux d'égouts, de l'embryon de poulet. De telle sorte que l'on peut, en présence d'écarts aussi grands, se demander s'il s'agit vraiment de germes du même groupe.

Par contre il faut reconnaître qu'un commun dénominateur semble unir les individus susceptibles de produire des désordres pathologiques : leur aptitude à produire des arthrites et des manifestations pulmonaires.

Enfin, on ne connaît rien du mode d'action de ces microbes. Mis à part l'exotoxine de la race A de la souris, on peut imaginer qu'ils agissent par l'intermédiaire d'une endotoxine dont la preuve reste à faire.

CHAPITRE II.

LES BACTÉRIES EN PHASE « L ».

Nous abordons maintenant l'autre face du problème, celle des bactéries en phase « L ». Ce sont, nous le savons, des aspects morphologiquement semblables aux pleuropneumonia mais faisant partie du cycle évolutif de *bactéries banales*.

Le vocable « L » a, à tour de rôle, symbolisé l'initiale de « Listeria » ou celle de like, dans « Pleuropneumonia-like-organism ». Listeria avait été proposé par M^{me} KLIENEGER-NOBEL lorsqu'en 1935 elle révéla cet aspect. A cette date, elle se croyait en présence d'un germe nouveau, aussi avait-elle donné au groupe le nom de l'Institut Lister, où elle avait fait ces recherches. Cette appellation ne tint pas, car, d'une part, il existait déjà un groupe Listeria et, d'autre part, les recherches entreprises montrèrent qu'il ne s'agissait pas d'un germe autonome mais simplement d'un stade de transformation commun à diverses bactéries.

En dix ans de travaux, on a reconnu, en effet, à nombre de microbes, la possibilité de prendre spontanément ou sous l'effet d'influences diverses, l'aspect de phases « L » au cours d'un cycle complexe. En 1945, la pénicilline apporta des faits nouveaux en facilitant cette transformation pour certaines espèces, en la rendant possible pour d'autres.

Nous allons successivement étudier :

A) Les principaux microbes pour lesquels on a obtenu le passage par la phase « L ».

B) Les cycles aboutissant aux phases « L » chez :

1. Le streptobacille moniliforme ;
2. Le proteus vulgaris.

C) Les facteurs favorisant le passage à la phase « L » :

1. agents physiques ;
2. produits chimiques ;
3. antibiotiques.

D) Les facteurs favorisant le retour des phases « L » à la bactérie ancestrale.

A. — Principaux microbes chez lesquels on a observé un cycle avec phase « L ».

II. — Les Cocci.

- a) Gram positifs..... *Streptocoque* ;
Phosphobacterium phosphoreum ;
- b) Gram négatif..... *Gonocoque*.

II. — Les Bacilles.

- a) Gram positifs..... *Clostridia* ;
Subtilis ;
Bacille isolé d'une souillure d'hémoculture (DIENES, 1948) ;
- b) Gram négatifs..... *Streptobacillus moniliformis* ;
Proteus vulgaris ;
Haemophilus influenzae ;
Haemophilus para influenzae ;
Bacillus funduliformis ;
Escherichia coli ;
Fusiformis necrophorus ;
Bacillus colon ;
Flavobacterium ;
Salmonella typhosa ;
Salmonella typhimurium ;
Salmonella enteritidis ;
Achromobacter fischeri ;
Pasteurella pestis ;
Bacillus anthracis.

B. — Le cycle des bactéries. La phase « L ».
Sa signification.

L'idée qu'il doit exister chez les bactéries un cycle reproductif complexe n'est pas neuve.

LÖHNIS, en 1921, avait déjà publié une étude à ce sujet ; MARTEL, en 1962, avait décrit des aspects particuliers du *bacillus anthracis* ; une évolution cyclique avait été envisagée pour d'autres germes (B. K., etc...). Le fait que ces travaux partiels restèrent sans écho contribua à leur oubli. Par contre, à la suite de la découverte de M^{me} E. KLIENBERGER-NOBEL, Louis DIENES, en Amérique, a construit sur de patientes recherches toute une théorie de la reproduction microbienne.

Les travaux de DIENES dominent nettement l'ensemble de la question. Pour lui, une bactérie prise parmi les espèces que nous avons citées plus haut, passe par un cycle complexe dans lequel intervient toujours la formation géante, caractéristique de la phase « L » (1).

(1) Ceci, bien entendu, en dehors de la classique division par scissiparité.

Nous allons prendre successivement pour exemples, en nous appuyant sur les travaux de L. DIENES, le cycle du Streptobacille moniliforme — comparable à celui de la majorité des bactéries déjà citées — puis celui, légèrement différent du *Proteus vulgaris* ; enfin nous compléterons cet exposé en rapportant les opinions d'auteurs autres que DIENES.

Cycle évolutif du streptobacille moniliforme.

Dans certaines conditions, l'examen d'une culture de streptobacille moniliformis montre des aspects particuliers : gonflement du bacille en « forme géante » et culture en « colonies naines » comme celles des pleuro-pneumonia :

1°) LA FORME GÉANTE.

Cette formation est le résultat du gonflement progressif du bacille qui s'arrondit, pour atteindre en moyenne 10 à 20 microns (50 dans les cas extrêmes). On a proposé, pour désigner cet aspect, les termes de corps globuleux (SABIN, 1941, TULASNE, 1949), de corps rond, de corps volumineux. Personnellement, nous avons opté pour celui plus général de forme géante. A leur apparition, les formes géantes sont des masses pseudoprotoplasmiques, homogènes, entourées d'une membrane, à l'intérieur de laquelle on ne peut déceler aucune structure (stade 2). Rapidement, cet élément va s'organiser, suivant l'une des trois éventualités suivantes :

— Formation de granules qui truffent littéralement la forme géante (Stade 3). Ces granules sont identiques, d'une part aux corpuscules élémentaires des pleuropneumonia, d'autre part aux granules que l'on peut voir se multiplier librement à la surface des cultures de streptobacille moniliforme (cycle B). Pour DIENES, la désintégration des formes géantes « en granules identiques à ceux que l'on peut voir pousser librement dans les cultures indique de toute évidence un processus reproductif » (1942).

- Dans d'autres cas, on observe à l'intérieur de la forme géante, une structure bacillaire typique, habituellement composée de petits bacilles à type diphtéroïde, plus fortement colorés que le bacille initial. Très souvent même, ils ont un aspect en navette (affinité tinctoriale bi-polaire).

Enfin, la forme géante peut se creuser de vacuoles et s'autolyser. Cette dernière éventualité est très fréquente. En effet, la forme géante est éphémère, s'autolysant très tôt si elle n'est pas immédiatement repiquée sur milieu approprié. Ce phénomène complique beaucoup le problème (surtout pour l'étude d'*haemophilus influenzae* et du gonocoque dont les formes géantes s'autolysent avec une extrême facilité).

Jusqu'à présent nous n'avons pas mentionné un fait d'une extrême importance : l'analogie étroite qui existe entre les granules libres ou inclus dans les formes géantes et les aspects que l'on retrouve intra ou extra cellulaires dans les frottis provenant de spécimens pathologiques (frottis d'urètre, de vagin, de conjonctive, etc...). Il n'est pas

impossible qu'il y ait entre ces deux états des rapports étroits, voire même qu'il s'agisse d'une seule et même chose.

2°) LA COLONIE DE BACTÉRIES EN PHASE « L » (stade 5).

L'aspect microscopique est exactement celui des colonies de pleuropneumonia : colonie ronde, à centre plus dense et plus azurophile, dont la taille varie de 1 à quelques dixièmes de millimètre. Les éléments « L » qui la composent dérivent des éléments libérés lors de l'éclatement des formes géantes. Ces éléments « L » sont donc, soit des granules, soit de petits bâtonnets, type diphtéroïde, semblables, comme ceux des formes géantes, aux organismes du groupe pleuropneumonia et aux aspects retrouvés dans les frottis.

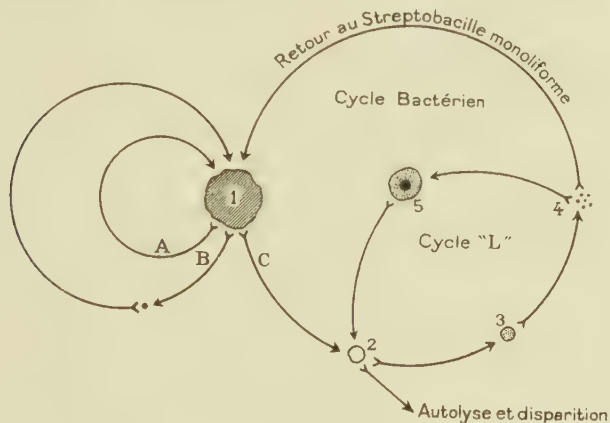


FIG. 5. — Cycles, schématisés, du Streptobacille Moniliforme.

1 = Colonie de Streptobacilles Moniliformes. Taille	{ éléments: 5 μ colonie: 2 à 3 mm.
2 = Forme géante —	
3 = Apparition des granules {	< 400 μ
4 = Libération des granules —	
5 = Colonie de Phases L —	1 à quelques dixièmes de mm.

A = Reproduction par scissiparité.

B = Reproduction par formation de granules.

C = Reproduction par germination de granules élémentaires à l'intérieur de la forme géante, et possibilité de cycle « L ».

Chacun des éléments de la colonie « L » (granule ou bâtonnet) peut à son tour se gonfler en formes géantes pour une nouvelle révolution du cycle.

Mécanisme et discussion du cycle :

Partant d'une colonie de streptobacille moniliforme, nous avons schématisé dans la figure 5, les trois types de cycle possible.

A) Scissiparité : nous ne nous y arrêterons pas.

B) Reproduction par formation de granules qui donnent de nouveaux bacilles par simple augmentation de volume. L'existence de ce mode n'est pas certaine.

C) Reproduction par formation de formes géantes, c'est là le véritable cycle. La forme géante, si elle ne s'autolyse pas, se truffe de granules qu'elle libère par éclatement ; ce sont eux qui, suivant les conditions de vie qu'ils vont rencontrer, reproduiront le bacille initial ou se muteront en colonies de type « L » (stade 4). De cette colonie « L » vont naître de nouvelles formes géantes et ainsi de suite. Nous croyons donc que la colonie « L » représente une sorte de dérivation du mécanisme normal de reproduction, véritable position de repli du germe en face de conditions défavorables (pénicilline par exemple). Cette position n'est pas définitive ; au début du moins, on peut, partant des colonies « L », retourner au bacille ancestral. Il existe une mémoire du granule élémentaire, qui possède le double pouvoir de se transformer, soit en bactérie normale, soit en phase « L ». Cette mémoire n'est pas éternelle et si on laisse se faire un certain nombre de ces cycles, type pleuropneumonia (cycle D), il arrive un moment où le retour vers l'aspect banal n'est plus possible. On a donc transformé un microbe donné, en un organisme autonome, morphologiquement et biologiquement différent dont l'importance en pathologie humaine n'est peut-être pas à négliger.

Cette théorie de la naissance des colonies « L » à partir des formes géantes s'illustre particulièrement par l'expérimentation précise conduite par DIENES depuis 1939, à l'aide d'une race d'*haemophilus influenzae*. Une culture en milieu liquide « contenait autant de formes « géantes que peu de bacilles. Après passage sur gélose au sang, l'existence des seules formes géantes fut contrôlée à la surface de la « boîte. Après 8 heures d'incubation, la bactérie se développa sous « forme de fines colonies, cependant qu'un aspect d'allure très différente prenait naissance des formes géantes. Celui-ci consistait en « petites granules et en éléments diptéroïdes... Au lieu de s'étendre « à la surface du milieu à la manière des colonies bactériennes, le « développement s'effectua entre les formes géantes donnant une « structure étroitement semblable à une jeune colonie de phases « « L » ».

Ainsi la preuve de l'origine de la colonie « L » était faite, restait la réciproque, le retour de la phase « L » au bacille. Elle fut apportée peu de temps après par DIENES lui-même (1939 et 1942) et confirmée par HELMAN en 1941. Ces auteurs, dans diverses conditions, notamment retour au milieu liquide pour enrichissement et repiquage sur boîte de Pétri, montrèrent que les phases « L » peuvent effectivement retourner au bacille ancestral. HELMAN a réalisé ce retour avec des races cultivées depuis 12 mois et ayant subi de 35 à 43 passages au cours desquels seules des colonies « L » poussaient (à chaque passage, l'auteur prélevait au micromanipulateur une seule colonie pour la repiquer sur milieu vierge).

Cette réversion n'a été effectuée qu'avec un petit nombre d'espèces mais si l'on tient compte des difficultés techniques de ces manipula-

tions, on peut logiquement penser que la « mémoire » du granule élémentaire existe pour toutes les espèces avec seulement des différences de degré, les unes retrouvant facilement leur ancêtre, les autres l'oubliant vite. *Partant, on peut se demander quelle est la signification des organismes isolés chez l'homme, sont-ils des pleuropneumonia ou des phases « L » ayant oublié leur origine ?*

On peut également penser que les pleuropneumonia authentiques bovins, caprins et autres, proviennent d'ancêtres bactériens non retrouvables (on sait que l'on a avancé l'hypothèse que les virus provenaient de formes microbiennes, qu'ils en étaient le noyau, le cytoplasme ayant disparu, du fait du parasitisme dans une cellule vivante — BOIVIN).

Nous allons, maintenant, envisager le cas du *Proteus Vulgaris* qui offre un autre aspect du cycle reproductif des microbes. Nous reviendrons aux problèmes généraux que nous venons d'évoquer en étudiant plus loin les facteurs influençant la transformation bacille-phase « L » et sa réciproque phase « L »-bacille.

Cycle évolutif du *Proteus vulgaris*.

a En présence de pénicilline :

La pénicilline, ajoutée au milieu de culture de *Proteus Vulgaris* à des doses variant de 100 à 10.000 unités par cm³ permet l'étude précise du cycle évolutif (DIENES, 1948-1950).

Colonies type A	Colonies type B
Peuvent apparaître sans adjonction de Pénicilline au milieu.	Exigent pour apparaître la présence de Pénicilline.
Petite taille 0,3 mm.	Grande taille : 2 mm.
Poussé confluent en milieu richement ensemencé.	Ne confluent jamais.
Repiquages faciles.	Repiquages faciles.
Retour spontané au proteus en quelques jours.	Retour au proteus en quelques heures si on supprime la Pénicilline.
Possibilité de rendre irréversible le phénomène Bacille-Colonie L.	Pas démontré.

Les bacilles retrouvés après passage sur Pénicilline ne sont pas pénicillino-résistants.

TABLEAU I.

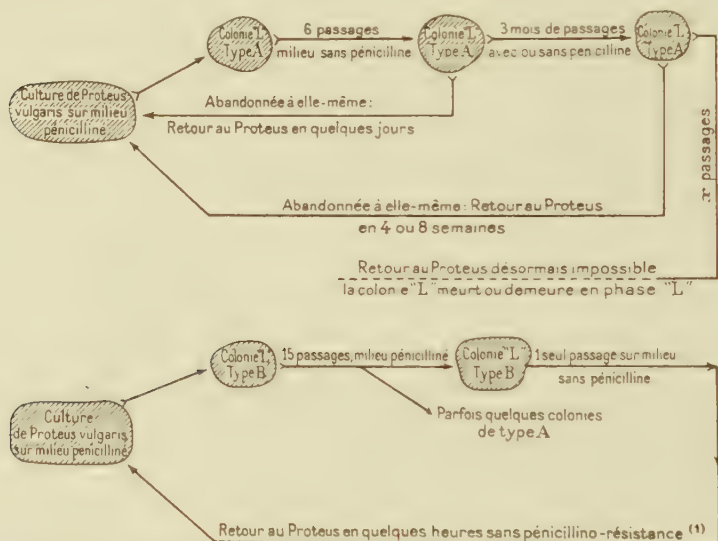
Caractères principaux des colonies « L » type A et B des cultures de *Proteus Vulgaris* (d'après DIENES).

1°) *La forme géante* apparaît 2 à 3 heures après l'ensemencement, elle est en tout point semblable à celle du streptobacille moniliforme : régulièrement ronde avec un contour plus fortement coloré. Le mode de formation en est cependant un peu différent ; à partir des filaments mobiles de la culture, il se forme une poche latérale dans laquelle le cytoplasme semble couler. Le filament est toujours mobile, entraînant avec lui la forme géante « Même à travers d'étroits passages entre les autres bactéries » (DIENES, 1947).

Dans les heures qui suivent, la forme géante augmente encore de volume, devient irrégulière, pour se désintégrer dans les 24 heures. Elle va donner naissance à la colonie « L ».

2°) *La colonie « L »*. Une des particularités du cycle du *Proteus* est de comprendre deux types, A et B, de colonies « L » (DIENES, 1950).

La figure 6 schématise deux protocoles opératoires effectués par DIENES en 1948 à partir de ces deux types de colonies « L » :



(1) Le *proteus* ainsi "récupéré" fut examiné: sa résistance à la Pénicilline n'avait pas été accrue au cours de sa mutation en phase "L" sur milieu pénicilline.

FIG. 6. — Cycle du *Proteus*.

β sans pénicilline :

Nombre d'agents peuvent provoquer, dans une culture de *Proteus*, sans pénicilline, le développement de formes géantes et parfois de colonies « L ». Le plus important des facteurs de transformation est, comme l'a montré L. DIENES, l'antagonisme naturel des races au sein d'une même espèce.

Si l'on cultive une race unique de *Proteus vulgaris*, on constate

qu'elle s'étale à la surface de la gélose jusqu'à l'envahir entièrement. Par repiquage on obtient une colonie régulière sans tendance à l'étalement mais, en revanche, à la périphérie, les bacilles poussent quelques filaments pourvus de flagelles mobiles. Ces filaments forment rapidement un halo autour de la colonie. De temps à autre, on peut observer une forme géante dans le halo. Au bout d'un certain temps, les filaments se fragmentent en petits bacilles courts qui vont se munir de filaments mobiles et ainsi de suite jusqu'à recouvrir la surface de la boîte.



FIG. 7. — Développement du « halo » autour d'une culture de *Proteus* (in DIENES, 1947).

Si l'on cultive un mélange de plusieurs races, on observe facilement l'interaction entre deux races aux points de contact de leur halo et l'on constate qu'il y a des races « appropriées » l'une à l'autre et des races « antagonistes ». Si les races sont appropriées, la majorité des filaments se transforment en formes géantes. Le développement ultérieur de ces formes géantes aboutit, soit à la formation de petites colonies microbiennes, soit à la formation de quelques colonies « L » qui disparaissent rapidement. Au contraire, si les races sont antagonistes, au moment où les halos entrent en contact, la progression s'arrête dans cette direction laissant entre les deux colonies une fine ligne de démarcation ; dans les autres directions, la pousse continue.

Ce phénomène de la production de formes géantes au contact de deux races différentes, mais appropriées, fait penser à un phénomène de sexualité. Pour préciser cette question, DIENES isole, au micromanipulateur, les formes géantes à la ligne de contact de deux cultures et les repiqua, puis il compara descendants et races ancestrales : « Les

« descendants furent toujours identiques à l'une des races d'origine, « à la fois au point de vue antagonisme de race et propriétés sérologiques » (1947).



FIG. 8. — La même boîte, 24 heures plus tard : les aires recouvertes par des races différentes sont séparées par des lignes de démarcation ; en haut et à droite l'absence de ligne entre deux colonies montre que les individus qui les composent sont de la même race (in DIENES, 1947).

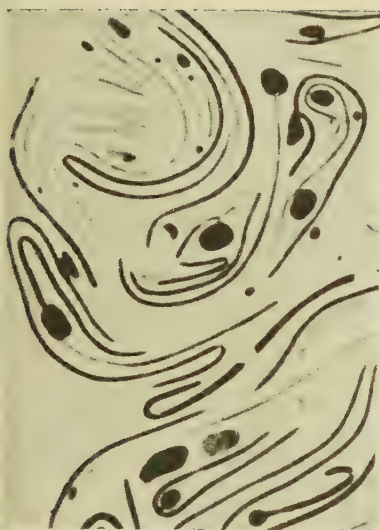
Cet auteur ne pense pas que la dominance d'une race soit le fait d'un phénomène génétique et il ajoute : « Quand les races entrent en contact, les deux répondent par la transformation en formes géantes mais seules survivent celles de l'une des deux » (1947). Il existerait une substance antagoniste déversée par une race et combattant le développement des formes géantes et des colonies « L » de la race voisine.

On voit que le phénomène phase « L » n'est que favorisé par la pénicilline puisqu'il peut se produire même en l'absence d'antibiotique.

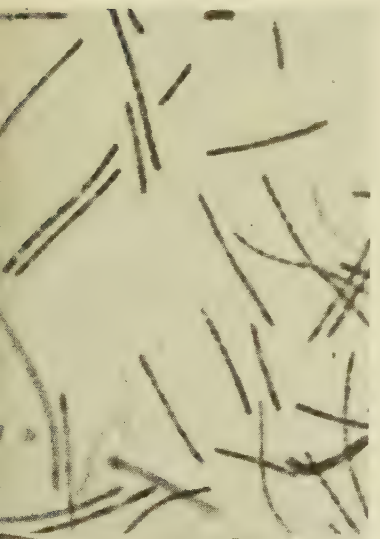
Opinions d'autres auteurs sur les phases « L ».

Les principales études sont celle de M^{me} KLIENEBERGER-NOBEL en Angleterre et de M. R. TULASNE en France.

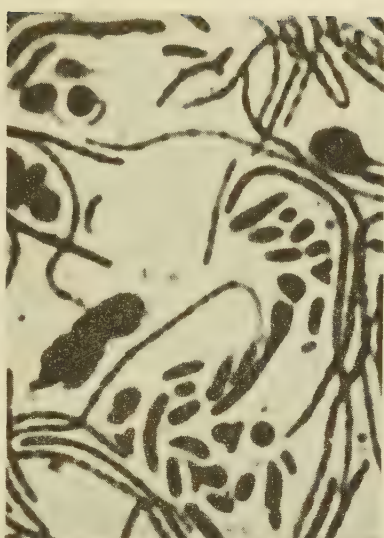
M^{me} KLIENEBERGER-NOBEL, quand elle observa en 1935 les premières phases « L » à partir du streptobacille moniliforme, pensa à une symbiose. A l'heure actuelle, elle s'est rangée, devant les preuves apportées par L. DIENES, à l'hypothèse du cycle évolutif : « A la lumière de ces nouvelles observations, la théorie de la symbiose devenait insoutenable, aussi ai-je adopté l'explication longtemps soutenue



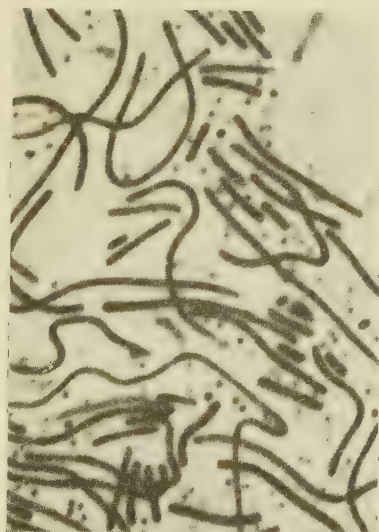
B



A



D



C

FIG. 9. — Quatre phases du cycle du *Proteus Vulgaris* montrant le passage par la forme L.
 A. Apparition de granules dans le corps bacillaire ; B. Formation de « corps larges » le long du bacille ou à partir d'un bord. Quelques granules libres ; C. Nombreux granules libres ; D. Formation de « corps larges » à partir des granules précédents et développement de nouvelles formes bacillaires à partir d'eux.
 (Photographies E. Kliceneberger-Nobel, $\times 2.500$).

« par DIENES que les phases « L » doivent être un stade du bacille » (1949).

Etudiant alors la substance nucléaire au cours de la formation des phases « L », elle constata de petits granules chromatiques se combinant les uns aux autres, « véritable forme primitive de sexualité ».

M^{me} KLIENEGER-NOBEL distingue deux formes au streptobacille moniliforme : l'une « A » bactérie normale, l'autre « L » traversant les membranes « Gradocol » (1) et qu'elle assimile aux gros virus. On peut discuter cette distinction ; voici d'ailleurs l'opinion de R. TULASNE : « Bien que leur taille descende aux environs de celle « du virus de la vaccine, on ne peut les considérer comme des virus. « En effet, la frontière entre virus et bactéries ne saurait être basée « sur des considérations de taille, mais fondée seulement sur des données physiologiques ».

Les travaux de M. R. TULASNE portent entre autres sur le *Proteus vulgaris*. Dans une récente publication (1950), cet auteur prend position en réunissant dans un même groupe les pleuropneumonia et les phases « L » : « l'ensemble des caractères morphologiques, cultureux et biologiques de ces microorganismes, permet de les classer « avec certitude dans le groupe des microbes de la péripneumonie : « péripneumonie des bovidés, agalaxie contagieuse des moutons et « des chèvres, formes « L » découvertes à la suite de KLIENEGER-NOBEL chez divers animaux et chez l'homme ».

E. A. FREUNDT (1950) confirme les expériences de DIENES sur le *Proteus* (transformation en phase « L », puis retour au *Proteus* initial), mais il s'élève contre l'assimilation de ces formes aux agents du groupe de la péripneumonie. Il n'y a dit-il dans ces ressemblances que « des faits de convergence et des analogies toutes superficielles ».

J. KVITTINGEN (1949), travaillant aussi sur le *Proteus*, pense à des formes sexuées du microbe, mais n'arrive à aucune conclusion définitive.

Technique pour l'étude du cycle évolutif.

Nous pensons qu'il peut être utile de préciser les techniques utilisées pour la recherche et l'étude de la phase « L ».

L'observation d'éléments aussi fragiles que les formes géantes demande de grandes précautions, c'est peut-être parce qu'elles n'ont pas toujours été prises que l'on a décrit un si grand nombre d'aspects morphologiques. Le moindre heurt suffit à disloquer les colonies « L » et partant, à fausser les conclusions.

L'ultra-microscope serait intéressant si ses possibilités n'étaient limitées à l'étude des seules cultures en milieu liquide.

Au microscope ordinaire, la première méthode d'examen est celle de M^{me} E. KLIENEGER, dite d'impression ou de décalque des colonies. Nous la décrirons plus loin avec les techniques de recherches des organismes isolés chez l'homme (p. 44). Disons de suite qu'elle risque d'être traumatisante pour la préparation.

(1) Filtres réalisés par évaporation d'une solution d'alcool-éther en contact avec une solution de collodion dans l'acétone.

La seconde, plus appropriée, est celle de DIENES : dans un premier temps, on applique à la surface d'une lamelle, à l'aide d'un tampon monté, un badigeon de la solution :

Bleu de méthylène	2,5 gr.
Bleu azur II	1,25 gr.
Maltose	10 gr.
CO ₃ Na ₂	0,25 gr.

Ensuite, on découpe dans la gélose un carré contenant les colonies à étudier, que l'on dépose sur une lame (la face portant les colonies regardant en haut).

On recouvre cette pièce de gélose de la lamelle préalablement colorée et on lute les bords de cette dernière à la paraffine ; la gélose se colore au contact de la lamelle et ceci sans faire subir la moindre distorsion aux éléments sous-jacents.

Grâce à cette méthode, les bactéries mobiles restent mobiles, pouvant ainsi être examinées vivantes. Une telle préparation conserve sa valeur 2 ou 3 jours. La seule nécessité est un éclairage puissant étant donné l'épaisseur de la gélose.

Malgré tout, nous ne pensons pas que l'étude des préparations colorées soit l'idéal et nous penserions volontiers avec M. R. TULASNE que la microscopie à contraste de phase donnerait de meilleurs résultats.

Propriétés sérologiques des bactéries en phase « L ».

Les propriétés sérologiques des bactéries en phase « L » sont similaires à celles de leurs parents bactériens. Cette étude a été entreprise par H. J. WEINBERGER (U.S.A.) en 1950 à partir de la phase « L » de *Salmonella typhosa* et *Salmonella typhimurium*.

Les sérums furent obtenus par inoculation intra-péritonéale, au lapin, de cultures « L » poussées sur des boîtes à base de sérum de lapin.

Les antisérums furent obtenus avec des cultures « L » de *Salmonella typhosa* isolées en présence de pénicilline, d'anticorps et de complément.

La difficulté est d'obtenir une suspension de bactéries en phase « L » propre à l'agglutination.

Habituellement le sérum agglutinant réagit avec l'émulsion « L » à des dilutions faibles par rapport à celles obtenues avec l'émulsion bacillaire.

On peut constater qu'à l'intérieur du groupe, il existe des réactions croisées et que la souche homologue donne toujours une agglutination plus forte.

A notre connaissance, ces recherches, des plus prometteuses, ont été les seules effectuées jusqu'ici.

Antigène « L »

Antigène bacillaire

Solutions de diffusion de type		1:50	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560	1:5	1:8	1:16	1:32	1:64
<i>Salmonella typhosa</i>	Témoin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	<i>Salmonella typhosa</i> ... Phase L	—	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	0
	... forme bacillaire	++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	+	—
	<i>Salmonella typhimurium</i> ... Phase L	++	+	+	—	—	—	—	0	+	+	—	0
	... forme bacillaire	++	++	+	+	—	—	—	0	—	—	—	0
<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Proteus</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Témoin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	<i>Salmonella typhosa</i>	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	<i>Salmonella typhimurium</i>	++	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+	—
	<i>Proteus</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU II.

Propriétés sérologiques des bactéries en phase « L »
(A. J. WEINBERGER et coll., 1950).

C. — Facteurs favorisant l'apparition de la phase « L ».

1°) LES AGENTS PHYSIQUES ne semblent pas manifester une action nette sur l'apparition des formes géantes. Le froid, le chaud (30 minutes à 56°), l'exposition des cultures à l'eau distillée ne stimulent en rien leur développement. Exposée à l'eau du robinet, une culture de *Proteus vulgaris* donne des formes géantes, mais celles-ci ne sont pas viables (non repiquables) et s'autolysent très rapidement.

Par contre, les rayons X (TULASNE 1949) provoquent l'apparition de phases « L ».

2°) LES AGENTS CHIMIQUES déterminent souvent le phénomène :

a) L'HgCl₂ à faible concentration (0,0025 p. 100) entraîne la formation des formes géantes qui, même si elles sont transplantées immédiatement, ne sont pas repiquables. « Cette expérience avec HgCl₂ n'est pas complète car l'on n'a pas essayé la détoxication par H₂S » (DIENES 1947) ».

b) Les sels d'halogènes : calcium, lithium et cadmium sont facilement générateurs de phase « L » qui, comme les précédentes, ne sont pas transplantables.

c) Le phénol est sans action.

d) La carboxylméthoxylamine (FAVOUR 1948 ; DIENES 1950), ajoutée à dose de 0,1 p. 100 à une culture sur gélose de *Salmonella typhosa*, inhibe toute pousse. A partir de 0,65 p. 100, quelques fragiles colonies type « L » poussent ; à 0,025 p. 100, on obtient un grand nombre de colonies « L » et quelques colonies microbiennes. La marge est très étroite qui permet d'obtenir uniquement des colonies « L ».

e) Le glycocolle (GORDON et GORDON, 1943) à 1 p. 100 permet une pousse bactérienne normale, quelques bacilles seulement donnent des formes « L ». A 2 p. 100, le rapport est inversé. A 4 p. 100 il n'y a que des colonies « L ». Ces colonies peuvent être repiquées en présence de glycocolle, elles sont viables.

f) Le cristal violet et l'acriflavine qui déterminent des phénomènes comparables chez les levures (EPHRUSSI, 1949) ont une action analogue à celle du glycocolle : 0,02 p. 100 suffisent pour faire apparaître des phases « L » mais ne permettent pas le développement de ces formes en colonies « L ». Ces deux colorants, à dose de 0,002 p. 100 pour l'acriflavine et de 0,0005 p. 100 pour le cristal violet inhibent la pousse des pleuropneumonia isolés du tractus génito-urinaire humain.

3°) LES ANTIBIOTIQUES :

a) La *Streptomycine* ne produit de colonies « L » chez aucune espèce microbienne. A dose de 0,4 mg par cm³ de milieu, toute la pousse bactérienne est inhibée, seules quelques formes géantes apparaissent qui sont incapables de s'organiser en colonies « L » ; par contre, les pleuropneumonia isolés chez l'homme peuvent encore, mais excep-

tionnellement, se développer avec 45 mg par cm^3 : dans la règle à 10 mg par cm^3 , les pleuropneumonia sont inhibés.

b) *Le chloramphénicol* : Le bacille typhique voit sa pousse notablement réduite en présence de 0,004 mg par cm^3 ; à 0,016 mg par cm^3 , seules quelques colonies résistent cependant qu'apparaissent les formes géantes. La phase « L » du streptobacille moniliforme est inhibée à 0,016 mg par cm^3 .

c) *L'Auréomycine* : 10 mg par cm^3 permettent la pousse de *Salmonella Typhosa* et la formation de fines colonies « L » qui se désintègrent rapidement. Toutes les races de pleuropneumonia du tractus génito-urinaire de l'homme qui ont été mises en présence d'un milieu contenant 10 mg par cm^3 ont été totalement inhibées. Ce fait a une grande importance au point de vue de la thérapeutique des affections à pleuropneumonia (voir page 67).

d) *La Pénicilline* : C'est PIERCE qui, le premier, observa que la pénicilline favorisait l'apparition des colonies « L » dans les cultures de streptobacilles moniliformes. DIENES confirma le fait en reproduisant avec facilité, grâce à cet antibiotique, le cycle qu'il avait décrit quelques années plus tôt. Le mode d'action de la pénicilline est encore inconnu, pour DIENES (1947) « il est possible qu'il procède principalement par l'élimination des formes bactériennes normales. Son activité vis-à-vis de certains germes se fait sentir à des doses très faibles (25 unités par cm^3) alors que pour d'autres il faut des concentrations importantes (1000 unités par cm^3 et au delà).

Donc, à l'encontre des autres antibiotiques qui ne permettent pas l'isolement de colonies « L » viables, la pénicilline, dont la marge d'activité est très large, y contribue et même dans certains cas le conditionne.

A titre d'exemple, voici un protocole expérimental de DIENES (1947). L'auteur s'est adressé à plusieurs races d'*Haemophilus influenzae*. Il ensemence très largement une boîte de Pétri puis, à la surface de la gélose, il creuse quelques trous dans lesquels il dépose une goutte d'une solution de pénicilline (2.000 unités par cm^3). Il met à l'étuve à 36° en anaérobiose et examine au bout de 1, 2, 3, et 4 jours.

A la 24^e heure.

La pousse bactérienne est complètement inhibée dans une aire de 2 à 3 cm autour des trous. Dans cette zone, les *Haemophilus influenzae* ont été remplacés par des formes géantes apparemment non évolutives.

A la limite de l'aire d'inhibition, quelques formes géantes.

Plus loin, des filaments ; plus loin encore, des bacilles normaux.

A la 48^e heure.

On note que les formes géantes de la zone d'inhibition se sont transformées en colonies « L ».

Au bout de 3 ou 4 jours, ces colonies sont aussi nombreuses que typiques.

Nous avons énuméré dans le tableau ci-dessous les germes dont l'isolement a été rendu possible ou grandement facilité grâce à la pénicilline.

Germe	La Pénicilline a :		Concentrations de Pénicilline en Unités/cm ³	Repiquages		
	facilité d'isolement	permis l'isolement		Milieu pénicilline sans bacille	Milieu au Thioglycollate	Milieu au Thioglycollate
<i>Proteus vulgaris</i>	+		10 à 10.000	Colonie « L »	Retour au bacille	
Bacille sporulé Gram + (1)		+	400	Colonie « L »		
<i>Salmonella Typhosa</i>		+	jusqu'à 10.000	Colonie « L »		
<i>Flexner</i>		+	1600	Colonie « L »	Colonie « L »	
Bactéroïdes Funduliformis	+	+	1000 à 5000	Colonie « L »	Colonie « L »	Retour au bacille
<i>H. Influenzae</i>	+					

(1) Isolé d'une hémoculture souillée.
(2) Pour certaines races seulement.

TABLEAU III.
Transformation de colonies microbiennes en colonies « L »
sous l'effet de la Pénicilline.

Cette intéressante propriété de la Pénicilline gêne considérablement la recherche des pleuropneumonia dans les spécimens pathologiques.

En effet, le principe de cette recherche est celui des cultures pures : éliminer par des antibiotiques, inactifs sur le germe en cause, les germes inintéressants qui envahissent la gélose. Considérant que les pleuropneumonia n'étaient pas sensibles à la pénicilline, il était donc logique d'ajouter cette dernière aux milieux de culture.

Malheureusement, cette solution devient difficilement acceptable maintenant que l'on sait que, par exemple, le *Proteus Vulgaris* peut, sous l'influence de la Pénicilline, se transformer en colonies, morphologiquement semblables à celles des pleuropneumonia. C'est ce fait qui a poussé SMITH, MORTON et LEBERMAN à rechercher d'autres inhibiteurs de germes banaux que la Pénicilline (page 82). Nous retrouverons ce problème et le compléterons plus loin au chapitre de l'identification des organismes « L ».

e) *Les antisérums* : Ce chapitre n'est encore qu'ébauché. Il est l'œuvre de L. DIENES et de J. WEINBERGER qui travaillèrent la question sur les cultures de bacilles typhiques.

L'exposition du bacille typhique à du sérum immun et du complément provoque la formation de phases « L ».

Dans une première expérience, les auteurs mêlèrent des quantités décroissantes de sérum antityphique de lapin à du complément (sérum frais de cobaye) et du bacille typhique. La dilution finale contenait approximativement 100.000.000 de bacilles typhiques par centimètre cube et 1/6^e de complément. Ils prélevèrent immédiatement une anse de platine du mélange et ensemencèrent des boîtes de Pétri contenant une gélose au sérum de cheval. Ils incubèrent en anaérobie à 37° pendant 15 minutes. En 15 minutes la transformation était nettement marquée et au milieu de colonies bacillaires les colonies « L » se développaient déjà.

Dilution du Sérum antityphique de lapin	Complément	Nombre de bacilles typhiques par cm^3	Une anse de platine ensemencée	
			Nombre de colonies bactériennes	Nombre de colonies " L "
1/20	1/6	100.000.000	63	Modéré
1/40	1/6	100.000.000	20	Modéré
1/80	1/6	100.000.000	3	Abondant
Témoin	1/6	100.000.000	Abondants	Aucune

Dans une seconde expérience, les auteurs utilisèrent du sérum frais prélevé chez des typhiques au troisième septénaire.

Sérum de typhique	Nombre de bacilles typhiques par cm	Une anseensemencée et lue 25 minutes plus tard	
		Nombre de colonies bactériennes	Nombre de colonies " L "
Non dilué	100.000.000	Modéré	Modéré
Dilué 1/5	100.000.000	Modéré	Peu
1/20	100.000.000	Abondant	Aucune
Témoin Sérum non dilué mais inactivé	100.000.000	Abondant	Aucune

Ces travaux, loin d'être complets et terminés montrent néanmoins que les anti-sérums peuvent avoir une action nette sur la formation de colonies « L » et que ce sont les plus faibles concentrations qui donnent les meilleurs résultats.

Nombre de passages sur gélose ascite sans Pénicilline avant l'inoculation du bouillon au thioglycolate	Apparition des bacilles dans le bouillon, au bout de :	
	Race 132	Race Ph.
3	1 ^{re} série : 5 jours	5 jours
	2 ^e série : 5 jours	7 jours
5	1 ^{re} série : 11 jours	6 jours
	2 ^e série : 18 jours	7 jours
8	1 ^{re} série, contaminée	4 jours
	2 ^e série : 12 jours	7 jours
13	1 ^{re} série : 25 jours	contaminée
	2 ^e série : 31 jours	12 jours
15 (132)	1 ^{re} série : 6 jours	contaminée
14 (Ph)	2 ^e série : 17 jours	22 jours

TABLEAU IV.

Retour à la forme bacillaire de *Bactérioides funduliformis*, par passage de colonies « L » apparemment fixées sur milieu au thioglycolate de sodium (races 132 et Ph). In DIENES, 1948.

Groupe	Genre	Espèces	Races	Pouvoir pathogène
Pleuropneumonia	Asterococcus Borrel	Bovins { Asterococcus mycoïdes Aster. genito-urinaire	P et S (*)	Pleuropneumonie des bovidés P = certaines stérilité S = saprophyte
		Capris ... { Anulomyces agalaxiæ		Agalaxie des caprins et ovins
		Chien. { Asterococcus canis	Type I Type II	Pneumonie du chien (*) (?)
		Rat.... { Murimycetes pulmonis = L ³ Murimycetes arthritidis = L ⁴ = L ⁷		Abcès chroniques du poulmon (?) Arthrites spontanées
		Souris { Musculomyces neurolyticus = L ⁵ = A Musculomyces arthrotropicus = B Musculomyces histotropicus	C D E = L ⁶	— Conjonctivites — Poulmon — Cerveau — Cerveau — Articulations
		Hommes... { Innominés	Très nombreuses	— Tractus génito-ur naire — Conjonctives — Articulations — Peau
		de l'embryon de poulet Corps cocco-bacillaires de Nelson (**)		
		du sol et des eaux d'égouts (**)	A, B.	Aucun
		Streptobacille moniliforme	= L ₁	?
		Proteus vulgaris	Type B Type A	?
Bactéries en phase " L "		Gonocoque		?
		Bactéroïdes Funduliformis		?
		Flavobacterium		?
		Salmonella		?

(*) Pour EWARD, la race S doit être rapprochée de celles isolées du sol et des eaux d'égouts.

(**) La signification de ces organismes a été discutée ; on tend à les admettre dans le groupe pleuro-pneumonia.

riétés

Particularités en culture		Morphologie	Sérologie	Animaux respectifs
Liquide	Solide			
Trouble léger	Centre très marqué	Polymorphisme	Homologue	Bovins
id.	id.			
	Petites colonies très fragiles	»	»	— caprins — ovins
»	Grosses colonies	Granules +	»	
»	Très grosses colonies	»	»	
»	Colonies plus grosses que celles de L4	Jamais de filaments	»	Souris (abcès)
»	Centre plus marqué que L3		»	Non pathogène
Voile opalescent	»	Granules-bacilles filaments	»	Ces deux groupes peuvent probablement être confondus.
»	»	»	»	
»	»	»	»	
Pousse peu abondante	— granules — colonies en clou, centre bien marqué.		?	Jeunes souris quelquefois réceptives.
	Très opaque			
— granules — trouble important — sédiment abondant	Très riche			0
idem pleuropneumonia	idem pleuropneumonia très opaque			
»	Petites colonies			
»	Grosses colonies			
»	idem pleuropneumonia			
»	Anaérobie stricte colonie en rayon de miel			
»	Soit très grosses Soit très petites			
»	idem pleuropneumonia		Identique au bacille d'origine	

TABLEAU V.

D. — Facteurs favorisant le retour phase « L »—bactérie.

A l'heure actuelle, le seul facteur connu, susceptible de favoriser ce retour en arrière est le thioglycolate de sodium (Tableau IV).

DIENES isola six souches de *Bacillus Funduliformis*, qu'il cultiva en présence de Pénicilline (1.000 à 5.000 unités par cm³ de milieu) ceci dans le but d'obtenir un grand nombre de colonies « L », puis, repassant sur milieu sans Pénicilline, il constata qu'après un certain nombre de passages le retour spontané à la forme bacillaire était encore possible mais que si l'on augmentait le nombre des repiquages ce phénomène n'était plus possible. Il eut l'idée d'ajouter à son milieu du thioglycolate de sodium, et la surprise de constater, qu'après des incubations allant de 4 à 64 jours, les phases « L » avaient retrouvé l'aptitude qu'elles semblaient avoir perdu, de reprendre la morphologie du bacille qui leur avait donné naissance.

DEUXIÈME PARTIE.

CHAPITRE III.

LES MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES.

L'importance des pages précédentes, sur le plan de la microbiologie, nous paraît certaine mais si nous nous sommes aventuré dans ce domaine — à peine défriché — ce n'est que dans l'espoir de mieux pénétrer l'étiologie de cas cliniques qui nous posent des problèmes quotidiens.

Il est en effet, en vénéréologie, un secteur obscur : celui des *urétrites amicrobiennes*, auquel se rattache une pathologie bien plus vaste, qui conduit à la pyurie amicrobienne, aux problèmes étiologiques des kératodermies, des rhumatismes pseudo-infectieux, des conjonctivites amicrobiennes, pour prendre son expression la plus particulière dans le syndrome conjonctivo-urétro-synovial de FIESSINGER-LEROY-REITER.

Dans toute cette large pathologie, on a trouvé des pleuropneumonia ou des bactéries en phase « L ».

Les chapitres précédents expliquent la prudence qu'il faut avoir avant de conclure à leur rôle pathogène ; il convient cependant d'être au courant des constatations faites par les quelques spécialistes qui s'intéressent à la question car certaines concordances de faits ne manquent pas d'être impressionnantes. D'autre part, à ces faits, se joint un corollaire de pratique courante : *l'action habituellement très remarquable de l'Auréomycine.*

Dans cette deuxième partie de notre exposé, nous délimiterons succinctement le cadre clinique dans lequel on a évoqué le rôle des pleuropneumonia, puis nous verrons les techniques de recherches de ces organismes. *Notre plan sera donc le suivant :*

A. — Les manifestations cliniques.

1. *Urétrites primitives amicrobiennes :*

- de WAELSCH ;
- de HECHT ;
- Mineure.

2. *Urétrites amicrobiennes suivant une gonococcie* :

- Urétrite récente ;
- Urétrite tardive.

B. — Les manifestations extra uro-génitales.

1. *Mises volontiers sur le compte du gonocoque* :

- Arthrites ;
- Conjonctivites ;
- Kératodermie blennorragique.

2. *Le syndrome conjonctivo-urétro-synovial*
de FIESSINGER-LEROY-REITER.

C. — Thérapeutique.

D. — Techniques de recherche des pleuropneumonia et formes apparentées.

1. Examen direct.
2. Culture.

A. — Les manifestations uro-génitales.

Nombre de médecins, non spécialistes, n'ont présent à l'esprit, quand ils envisagent le problème des urétrites, que la gonorrhée aiguë. Certes si l'on est en droit de considérer le gonocoque comme « chef de file » il faut aussi admettre que « ce que fait ce dernier, tout autre germe peut le faire ». Aussi devons-nous désormais faire une large place aux *blennorragies non gonococciques*, parmi lesquelles il importe de distinguer trois groupes principaux :

- les urétrites à germes banaux ;
- les urétrites amicrobiennes (dont nous verrons qu'elles sont parfois le fait des organismes ou formes « L ») ;
- urétrites amicrobiennes primitives ;
- urétrites amicrobiennes secondaires à une infection (gonococcique le plus souvent) ;
- les urétrites par irritation (urétrite au nitrate d'argent, etc.).

L'existence des urétrites amicrobiennes *primitives* fut révélée par AUBERT, de Lyon, qui les décrivit dès 1884. Cependant la première communication importante à leur sujet, ne fut faite que vingt-cinq ans plus tard par WÆLSCH (1901). HECHT enfin, en 1927, individualisa la forme aiguë des urétrites amicrobiennes.

L'intérêt des urétrites amicrobiennes *secondaires* aux gonococcies n'est évident que depuis l'utilisation courante des antibiotiques.

En effet, le traitement des gonococcies par les grands lavages n'amenait qu'exceptionnellement une sédation très rapide de l'écoulement et sa persistance était considérée à cette époque comme faisant partie de l'évolution même de l'affection. Par contre depuis que l'on peut guérir une urétrite aiguë en quelques heures, le maintien d'un écoule-

ment après la thérapeutique fait suspecter l'existence d'une affection seconde, jusqu'alors ignorée.

1. Les urétrites amicrobiennes primitives.

L'urétrite de WAELSCH.

C'est une maladie vénérienne qui se contracte au cours de rapports sexuels. La femme, chez qui l'affection ne se manifeste qu'exceptionnellement par des signes dignes d'attirer l'attention, n'est pas l'unique source de contagion, et les rapports contre nature (homosexualité) fournissent des exemples probants. Dans HARKNESS, nous pouvons lire à ce propos : « J'en ai observé six cas, trois non compliqués, dans lesquels la pousse du pleuropneumonia-like organism fut obtenue à partir d'une sécrétion urétrale ; deux autres, également non compliqués, dans lesquels on ne put isoler ces organismes, et un compliqué (conjonctivite et polyarthrite) dans lequel la culture fut positive sur milieu approprié. Les frottis anaux de deux partenaires furent positifs pour le pleuropneumonia ».

Etude clinique.

L'incubation de l'urétrite de WAELSCH varie de 4 à 21 jours, la durée moyenne de la phase silencieuse étant de 10 à 12 jours. Le mode de début est sans histoire et explique que les malades consultent soit pour une urétrite déjà ancienne, soit même à l'occasion de complications.

Les signes de la période d'état sont par contre typiques ; le méat est érythémateux, l'écoulement évident. C'est une goutte grisâtre, parfois purulente, plus souvent séro-purulente ou même séreuse.

Si on enlève cette goutte, l'expression du canal en ramène sans difficulté une autre. L'épreuve des verres met en valeur l'atteinte de l'urètre antérieur : le premier verre d'urine est louche ou trouble contenant en suspension de fins filaments et des granulations (Payenneville) le second verre est clair.

Cette affection, cantonnée à l'urètre antérieur, s'accompagne de signes fonctionnels en rapport : dysurie légère à type de brûlure ou de picotement.

Il n'y a pas de signes généraux.

Il n'est pas rare de constater l'hypertrophie mentale de ces signes — somme toute banaux — chez certains malades (gonophobes, étudiants en Médecine, médecins même).

L'urétrite de WAELSCH évolue de façon capricieuse, entrecoupée d'accalmies et de rechutes. Il s'agit tantôt de rechutes vraies : récidives spontanées donnant à l'affection son caractère typique ; tantôt au contraire ces rechutes ne sont que des réinfections dues à la reprise des rapports avec une partenaire non traitée.

Le diagnostic ne saurait être basé sur l'abondance de l'écoulement ou sur tout autre signe clinique, mais sur la stérilité des milieux de cultures habituels, ensemencés avec la sécrétion urétrale.

Le pronostic est transformé depuis l'ère de l'Auréomycine : alors qu'autrefois le malade était contraint pendant plusieurs mois à des soins locaux pour le moins désagréables, à l'heure actuelle, il est guéri en 2 à 3 jours.

L'Urétrite de HECHT.

Cette variété est cinq fois moins fréquente que la précédente. L'incubation est plus courte (1 à 5 jours) silencieuse, suivie d'un début brutal simulant une gonococcie de première infection.

Dysurie, pollakiurie purulente sont des signes constants, et souvent accompagnés d'une légère urétrorragie terminale. L'évolution est capricieuse mais rarement observée dans sa totalité car l'abondance de l'écoulement conduit les malades à consulter très tôt.

Une forme mineure pourrait être décrite se traduisant par une goutte matinale, un méat collé au réveil et quelques picotements urétraux à la miction.

Les complications sont de 2 ordres : soit extension de proche en proche à chaque élément du tractus génital ou urinaire, soit essaimage par voie générale, aboutissant à la formation d'un syndrome conjonctivo-uréthro-synovial.

Extension de proche en proche.

A la suite d'un épisode urétral amicrobien, il n'est pas rare de trouver des signes d'inflammation des glandes de Cowper, de la prostate (souvent avec de petites cavernules), des vésicules séminales, de l'épididyme, du testicule enfin. Aucune de ces atteintes, n'a de signes propres elles ne sont que la copie, plus pâle, de leurs homologues gonococciques.

L'extension à l'extrême du processus infectieux urétral peut aboutir au rétrécissement. HARKNESS en rapporte une observation. Il s'agit d'un jeune homme de 25 ans, sans antécédents vénériens et présentant une urétrite à pleuropneumonia : « avec l'assentiment complet du malade, aucun traitement local ne fut fait. On observa par aéro-urétroscopie antérieure, le développement des excroissances urétrales classiques. Par la suite, beaucoup de lésions disparurent entièrement, et celles qui restèrent devinrent de moins en moins prononcées. Une petite lunule fibreuse se développa alors, qui deux ans plus tard occupait l'entière circonférence du canal, créant un rétrécissement très serré ».

L'examen urétroscopique (1) de l'urètre antérieur montre, au cours des urétrites dites amicrobiennes primitives, des lésions typiques dans 60 p. 100 des cas. Les lésions siègent uniquement sur la muqueuse de l'urètre antérieur. A la période d'état, ce sont de petites élevures de la taille d'une tête d'épingle à celle d'un grain de blé, grisâtres et superficielles ; entre ces lésions la muqueuse est congestive, tapissée d'un enduit glaireux. Sous l'effet du traitement, les lésions régressent,

(1) Urétroscope de LUYRS ou de aéro-urétroscope de SWIFT JOLY.

prenant avant de disparaître un aspect grisâtre de « galet roulé par la mer » (HARKNESS). On a comparé cet état aux nodules du trachome (2) (paratrachome).

Du côté urinaire, il est une affection à rapprocher de ces urétrites : la *pyurie Amicrobienne*.

Cette affection, jusqu'alors cryptogénétique, est bien connue des urologues. C'est une cystite banale se traduisant par une pyurie franche et *stérile*. Il va sans dire qu'avant d'envisager la possibilité d'une pyurie à pleuropneumonia, il faut éliminer avec grand soin une tuberculose.

Les signes sont assez flous : dysurie, douleurs pelvi-périnéales, urines troubles. A la cystoscopie : vessie rouge, congestive, orifices urétéraux sains ne montrant ni écoulement sanguin, ni pus, l'urètre est normal.

Cette pyurie peut survenir comme complication d'une urétrite amicrobienne, le diagnostic est alors facilité, ou en l'absence de toute atteinte urinaire basse. Le traitement, délicat et décevant, a été transformé depuis l'Auréomycine.

Enfin on a décrit une néphrite et quelques cas de dilatation des bassinets au cours desquels on a trouvé des pleuropneumonia dans les urines.

Nous réservons l'étude des complications par voie générale (syndrome C.U.S.) pour un chapitre ultérieur.

2. Les urétrites post-gonococciques.

Il convient de décrire 2 aspects :

- Dans le premier, l'urétrite gonococcique a été rapidement interrompue par les antibiotiques mais il persiste cependant un écoulement minime : c'est « l'urétrite prolongée ». Nous avons plusieurs fois obtenu des cultures de pleuropneumonia positives dans de tels cas, mais avant de suspecter le rôle de ces agents, il faut éliminer une réinfection (reprise des rapports avec une partenaire non traitée), une rechute (traitement insuffisant) ou un foyer haut situé (prostate par exemple) non accessible aux antibiotiques ; il faut enfin s'assurer que cette urétrite résiduelle n'est pas due à l'irritation d'un canal fragile par les nitrates du contrôle de guérison. Ces urétrites résiduelles étant beaucoup plus fréquentes depuis le traitement des gonococcies aiguës par les Sulfamides, la Pénicilline ou la Streptomycine, c'est là un argument en faveur de l'étiologie que nous étudions ; en effet, les pleuropneumonia ne sont pas influencés par ces médicaments alors qu'ils le sont par le permanganate de potassium ou l'oxycyanure de mercure. D'autre part, les succès obtenus avec les antibiotiques

(2) Le Chlamydozoon-oculo-genitale virus parfois retrouvé dans les urétrites amicrobiennes, type Waelsch, qui est du groupe du trachome, donne des aspects semblables d'où le terme de para-trachome. Dans différentes publications, le Dr DUREL et nous-même avons décrit ce virus et tenté de préciser sa place dans ces urétrites dites à agents filtrants (DUREL, SIBOULET et coll., 1950, BOREL, 1950).

ont amené à serrer la question des urétrites, donnant de l'importance à une goutte qui, autrefois, paraissait presque normale.

— *Dans le second type*, il s'agit d'une urérite amicrobienne survenant chez un ancien blennorragique. Malgré la banalité des antécédents blennorragiques, ceux-ci obligent à se demander s'il ne s'agit pas d'une reprise lointaine, avant de penser à une urérite type WAELSCH ou HECHT.

— *Chez la femme*. — Jusqu'ici, il est impossible de trouver la réplique féminine de la pathologie qui vient d'être évoquée pour l'homme. Les urétrites chez la femme, surtout si elles sont subaiguës, n'ont pratiquement pas d'expression fonctionnelle. La constatation d'une petite goutte au méat est très banale, les lésions du col de l'utérus sont très fréquentes et ce n'est pas parce que l'on a trouvé des pleuropneumonia au cours de cette symptomatologie qu'on peut assurer qu'elle dépend d'eux. Il faudrait que les circonstances permettent l'isolement presque exclusif de pleuropneumonia comme dans les cas de DIENES où ils furent isolés d'un abcès aigu de la glande de Bartholin, et dans une trompe enlevée au cours d'une intervention pour salpingite.

Mis à part ces quelques cas exceptionnels, il n'existe pas de pathologie urogénitale à pleuropneumonia observable chez la femme tandis que l'examen microscopique et la culture sur milieux appropriés soulignent ce paradoxe en montrant une fréquence plus grande des pleuropneumonia chez la femme que chez l'homme.

B. — Les manifestations extra uro-génitales.

1° MANIFESTATIONS VOLONTIERS CONSIDÉRÉES COMME GONOCOCCIQUES.

Les pleuropneumonia ont été retrouvés dans des manifestations de trois ordres que l'on croyait jusqu'alors gonococciques : Arthrite, conjonctivite, kératodermie « blennorragique ». Nous ne songeons pas à nier le rôle du gonocoque dans les arthrites aiguës post-urétritiques (où du reste on le trouve souvent) non plus que dans les ophtalmies purulentes du nouveau-né ; il est certain et prouvé ; mais à côté de ces manifestations typiques, il en existe d'autres où l'on n'a jamais trouvé que des signes présomptifs de gonococcie, ce sont celles-là que nous discuterons ; pour la kératodermie blennorragique, le problème est identique, certaines sont peut-être dues au gonocoque, d'autres ne le sont probablement pas.

a) *Manifestations articulaires* : Parthrophilie du gonocoque lui a fait attribuer toutes sortes d'arthropathies d'étiologies incertaines. Le plus souvent, ce sont des rhumatismes du type « pseudo-infectieux », sans phase urétritique préalable, dont on dit que le foyer urétral a passé inaperçu. Cette hypothèse, à la rigueur soutenable chez la femme dont la gonococcie est si souvent silencieuse, ne l'est plus chez l'homme dont l'urètre ne manque jamais de saluer bruyamment le diplocoque de Neisser. Dans d'autres cas, l'urérite est connue mais elle précède de nombreuses années l'apparition des arthrites. Peut-on affir-

mer que cette affection parfaitement guérie est le point de départ du rhumatisme ? Il va sans dire que dans l'un comme dans l'autre cas, on n'a jamais retrouvé de gonocoques dans le liquide articulaire.



FIG. 10. — Kératodermie blennorragique (A. PETRARCA DE MESQUITA).

Les aspects cliniques sont des plus variés allant de la banale « gonalgie » à l'arthrite plastique ankylosante en passant par l'hydarthrose et la spondylose rhizomélique (obs. n° 9).

b) *Complications oculaires métastatiques, dites gonococciques.*

Il s'agit d'affections où : « Dans l'immense majorité des cas, l'examen bactériologique pour la recherche du gonocoque reste négatif » (TERSON).

Les auteurs qui s'attachèrent à les décrire n'ont pu manquer de noter, avec GUIARD : « L'énorme différence entre la conjonctivite gonococcique proprement dite et cette « forme métastatique ».

En effet, il s'agit avant tout d'une conjonctivite banale, de pronostic bénin, se compliquant fréquemment d'iritis séreux, mais exceptionnellement d'atteinte oculaire grave.

Le rôle du Chlamydozoon O.G. semble d'ailleurs plus important que celui des pleuropneumonia.

c) *Manifestations cutané-muqueuses :*

La kératodermie blennorragique a été décrite pour la première fois par E. VIDAL (1893) ; elle s'accompagnait, dans les observations de cet auteur, d'arthropathies. Si certains dermatologistes acceptent l'origine gonococcique, d'autres n'en sont pas convaincus et déjà GADRAT (1923) écrivait : « Le syndrome de VIDAL (Kératodermie plus arthropathies), complication exceptionnelle de la blennorragie, peut exister, complet et typique, en dehors d'elle ». Cependant aucune étiologie solide n'avait été proposée jusqu'en 1948, où HARKNESS annonça : « Dans toutes mes observations, j'ai mis en évidence des inclusions « morphologiquement identiques à celles trouvées dans les urétrites « amicrobiennes, les inclusions étant plus nombreuses dans les grattages prélevés sur des lésions récentes. Je n'ai pas pu trouver ces « inclusions dans les grattages de lésions d'Herpes simplex, de dermatite herpétiforme, d'acrodermatites perstans, pemphigus, de zona... ».

Aspect clinique : La lésion élémentaire est une petite vésicule dont le contenu se trouble puis se rompt ; l'évolution se fait vers l'hyperkératose dont il résulte la lésion typique : le cône corné ou « clou blennorragique ». C'est une élévation jaunâtre, conique, squameuse, indurée. Si on l'arrache, elle se détache en bloc comme une goutte de cire d'une plaque de verre.

Aux plantes, la confluence des éléments donne une nappe cornée : la *semelle blennorragique*.

Au cuir chevelu, la présence de nombreuses glandes sébacées modifie l'aspect de la lésion.

L'évolution est lente (plusieurs mois) et après disparition des éléments, il n'est pas rare de voir persister à leur place des zones « achromiques vitiliginieuses » (CHAUFFARD).

2°) LE SYNDROME CONJONCTIVO-URÉTRO-SYNOVIAL.

L'historique de ce syndrome doit être rectifié. En 1818 Sir BENJAMIN BRODIE avait décrit une triade conjonctivo-uréthro-synoviale à laquelle il ne donnait pas d'étiologie. En 1904, MARKWALD rapporta une observation d'urétrite avec conjonctive et arthrite survenues deux semaines après le début d'une dysenterie bacillaire à Shiga. Les faits en restèrent là jusqu'en 1916 ; RIST, le 8 novembre et CROUZON, le 24 du même mois, firent, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, des communications sur l'association : conjonctivite et rhumatisme dysentérique. Le 8 décembre, à la même Société, FIESSINGER et LEROY analysent le syndrome complet conjonctivo-uréthro-synovial, observé à la suite de l'épidémie de dysenterie des Armées de la Somme. Quelques jours plus tard, REITER rapportait un cas analogue, pour lequel il avait, dit-il, isolé le « *spirocheta forans* », agent causal de la maladie, qu'il baptisait *Spirochaetosis arthritica* !

La publication, pourtant très étudiée, de FIESSINGER et LEROY fut ignorée à l'étranger. Il fallut attendre 1942 pour voir le syndrome conjonctivo-uréthro-synovial émerger des publications américaines sous le nom de « Reiter Disease ». Cet historique a un double but : tout d'abord rendre à ses véritables auteurs un syndrome qui n'a de Reiter que le nom, ensuite amorcer une discussion sur la multiplicité étiologique probable du dit syndrome, étiologie à laquelle prend part, à notre avis, le pleuropneumonia.

Toujours pour les raisons que nous avons exposées précédemment, nous n'étudierons ici que la clinique.

La triade est, en fait, constituée de 4 éléments : la note intestinale, l'urétrite, la conjonctivite, les arthrites. Deux sont assez courtes : conjonctivites et arthrites. Deux sont facultatives ; le syndrome dysentérique, l'urétrite. Cette constatation est extrêmement importante. En effet, si la porte d'entrée est urétrale on aura : urétrite, arthrites, conjonctivite et accessoirement des épisodes intestinaux variés ; si elle est digestive, on aura à titre constant le syndrome dysentérique, la conjonctivite, les arthrites, et inconstamment l'urétrite.

Les atteintes dysentériques : Le syndrome conjonctivo-uréthro-synovial post dysentérique paraît au décours ou pendant la convalescence d'une dysenterie, pratiquement jamais pendant la phase aiguë. Tous les types de bacilles peuvent se voir mais principalement SHIGA et FLEXNER. MOORHEAD, FIESSINGER et LEROY, MANSON-BAHR ont décrit des observations à la suite de dysenterie amibienne, GABRIELLE a rapporté un cas dans lequel il avait isolé des giardias dans les selles.

Même dans les cas où le syndrome ne nous semble pas d'origine intestinale, on retrouve parfois dans les antécédents du malade des épisodes intestinaux variés : coliques douloureuses, selles nombreuses, sanguinolantes, météorisme, tenesme, épreintes, tous signes assez vagues.

L'urétrite est souvent absente du syndrome post-dysentérique ou réduite à la forme mineure amicrobienne que nous connaissons ; dans les autres cas, c'est une urétrite de Waelsch.

Les atteintes articulaires sont infiniment plus importantes ; ce sont elles qui, dans tous les cas, dominent le tableau. Il s'agit d'un rhumatisme polyarticulaire, prédominant successivement sur plusieurs articulations. Il est douloureux et fluxionnaire, d'évolution lente, par poussées successives allant decrescendo.

Arthrites de la première vague : Elle font suite à des arthralgies d'apparence banale, accompagnées d'un léger syndrome infectieux (température 38, malaise, frisson, céphalée). En deux à cinq jours la localisation articulaire se précise. Les articulations touchées sont tuméfiées et très douloureuses spontanément et à la mobilisation. Le liquide de ponction est séreux, jaunâtre, stérile à l'examen direct et à la culture. La vitesse de sédimentation est toujours très élevée (135 à la 24^e heure n'est pas exceptionnel). A ce stade, la radiographie ne montre aucune altération osseuse. L'évolution oscille entre la restitutio ad integrum spontanée, fréquente, et l'ankylose, bien plus large, bloquant l'articulation en position vicieuse.

Les arthrites des vagues suivantes sont toujours moins impressionnantes et touchent avec prédilection les articulations déjà prises aux poussées précédentes.

Le pronostic n'est sombre que par la lenteur de l'évolution et la rare possibilité d'ankylose ; la majorité des cas guérit sans séquelles.

Quelques formes, dans les syndromes incomplets, peuvent faire hésiter le diagnostic : forme pseudo-tuberculeuse, forme pseudo-goutteuse du gros orteil, forme septicémique, enfin forme fébrile prolongée.

La radiographie à période d'état montre deux processus qui se chevauchent : l'un de calcification (parfois véritables érosions osseuses) l'autre de calcification désordonnée (ostéophytes, éperons, densification des ligaments articulaires).

Les manifestations oculaires : moins fréquentes que les arthrites, elles sont cependant un des signes les plus constants. Il s'agit d'une conjonctivite analogue à la conjonctivite métastatique blennorragique (WORMS, TOULANT, MORAX). Les signes en sont plus gênants que réellement douloureux (photophobie, larmolement). L'examen de la sécrétion ne montre que les germes de la flore habituelle des culs de sacs conjonctivaux.

L'évolution dure rarement plus de 8 jours, mais l'affection reparait à chaque nouvelle vague d'arthrites. Le pronostic reste malgré tout bénin, les complications graves n'existant pas.

Avant de terminer l'étude de la pathologie humaine à pleuropneumonia signalons l'observation de HERSCHBERGER qui a isolé une souche d'une endocardite, celle de RUTER qui les a mis en évidence au cours d'une gangrène, et celle de WALLERSTEIN concernant une ulcérocolite avec pleuropneumonia.

MANIFESTATIONS A RATTACHER AU SYNDROME C.U.S.

Les parodidites du syndrome C.U.S. : (GOUNELLE, BOHN, MARCHE et KOSKAS, BRIQUEL, MANSON-BAHR). Il s'agit d'un gonflement bilatéral et douloureux des parotides, ne suppurant jamais, d'évolution prolongée.

On en compte une dizaine d'observations dans la littérature. On peut, sans doute, en rapprocher le syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN.

L'ectodermose pluri-orificielle de FIESSINGER et RENDU (1917), ou syndrome de STEVENS-JOHNSON (1922), ou Erythème polymorphe grave (BAZIN, 1862), ou Dermostomatite (BAADER, 1925), ou Éruption analogue au pemphigus (DOWLING, 1940).

C'est une forme d'érythème polymorphe bulleux, de type pluri-orificiel, dont certaines formes sont strictement cantonnées aux muqueuses.

L'affection est aiguë, de début brusque, marqué de frissons, élévation thermique, asthénie, douleurs musculaires et articulaires.

L'éruption revêt, autour des orifices naturels bouche, nez, œil, oreilles, méat urinaire, vulve — l'aspect d'une « nappe érythémateuse, en ailes de papillon, couverte de pustules et de squames kératosiques, qui rappelle le lupus érythémateux (LEVER) » (TOURAINE et RUEL). On trouve des vésicules et des bulles de toute taille (JAUSION et LIEGOIS), flasques, découvrant rapidement un derme érodé ou ulcéré. Chez l'homme, on a décrit quelques cas s'accompagnant d'urétrites intenses (SEDDEN, NELLEN) ; des formes graves avec ulcères de la cornée ou de la conjonctive ont pu aboutir à la cécité ; à la bouche la mastication et la déglutition sont rendues très pénibles.

La durée de cette affection à vrai dire rare — à peine 100 cas ont été publiés — varie de trois à sept semaines sans traitement. Les récides sont exceptionnelles. On a cité quelques cas mortels.

Personnellement, nous avons eu l'occasion d'en observer un cas, avec le D^r SIBOULET, où les lésions, localisées au gland, étaient typiques et associées à un syndrome C.U.S. (1).

L'étiologie de ce syndrome est inconnue. On l'a rapproché — sans preuves solides — des pneumonies à virus. Son apparition possible avec le *syndrome conjunctivo-urétro-synovial* d'une part, l'action favorable de l'auroéomycine d'autre part (CHURCH, 1950), sont à l'heure actuelle les seuls arguments qui nous font penser au rôle des pleuropneumonia dans son étiologie.

Enfin des réactions péritonéales, des crises coliques, des hématuries et des albuminuries cryptogénétiques, ont été signalées par J. MARCHE qui pense qu'elles « appartiennent probablement à la maladie ».

(1) La suite de l'observation a d'ailleurs montré dans les cellules prélevées, par grattage, dans l'urètre de ce malade, des inclusions typiques de *chlamydozoon oculo-genitale*. Ceci illustre que ce virus du groupe des « myagawelles » détermine une pathologie voisine de celle qui est attribuée aux formes L. Ceci est troublant. Est-ce parce que l'on attribue aux colonies L, faciles à obtenir, banales et sans signification pathogène, des troubles morbides dus à ce virus, difficile à trouver ? Est-ce, comme le pense le Pr. MOLLARET, parce que les myagawelles et les formes L ont les mêmes dimensions et que cette taille crée une même pathologie ? il est difficile de conclure.

Porte d'entrée muqueuse	Germes présents en dehors des Organismes (L.)	Accident initial	Traité par	Résultat	Evolution après traitement	
					complications régionales	complications par voie générale
Génitale	Aucun	Urétrite de WAELSCH	Soins divers	Médiocre	Génitales { Littrites Cowperites Prostatite Epididymites Skenites }	Syndrome conjonctivo-urétrio-synovial d'origine vénérienne
	Gonocoques	Urétrite gonococcique	Antibiotiques	Disparition des germes Persistance de l'écoulement		
	Banoux	Urétrite microbienne non gonococcique	Soins locaux + antibiotiques	Idem	Finiales { Avant tout : Pyurie amicrobienne Les autres atteintes sont très rares }	
	Gonocoques	Cervicite gonococcique	Idem	Disparition des germes Persistance de la cervicite		
Digestive	Banoux	Cervicite banale	Sulfamides	Guérison habituelle mais possibilité de :	Finiales { toutes celles du gonocoque ? }	Syndrome conjonctivo-urétrio-synovial d'origine dysentérique
	Shiga Flexner	Dysenterie bacillaire	Idem	Idem		
	Amibes Giardia	Dysenterie amibienne	Emetine	Idem	Finiales { toutes celles du gonocoque ? }	Syndrome conjonctivo-urétrio-synovial d'origine dysentérique
	Syndromes dysentériques	Syndromes dysentériques	Divers	Idem		

TABLEAU VI.
Affections où l'on peut trouver des pleuropneumonias.

C. — Thérapeutique des affections à pleuropneumonia.

Nous abrègerons, en négligeant les thérapeutiques anciennes, péri-mées depuis l'utilisation de l'auréomycine (choc, or, lavage, etc...). Elles ne sont pas toujours à dédaigner, et peuvent être de précieux adjuvants.

La Pénicilline est sans action — ce qui justifie son utilisation dans les milieux d'isolement — la streptomycine, peu efficace à doses faibles, devient utilisable à des doses plus fortes (quand par exemple, le malade ne peut pas faire les frais d'un traitement à l'Auréomycine).

Voici notre sentiment sur l'emploi de l'Auréomycine dans la blennorragie en son ensemble, gonococcique ou non (DUREL et BOREL, 1951).

La constatation d'inclusions dans les cellules *impose* l'Auréomycine (ou peut-être la Terramycine) ; la découverte de cultures « L » est un *encouragement* à essayer cet antibiotique.

La difficulté de reconnaître ou de fixer une signification aux inclusions ou aux cultures, oblige souvent à s'en tenir à la simple clinique et, en pratique, *ceci est suffisant*.

Il se trouve que l'Auréomycine est active : sur le gonocoque, sur bien des germes pyogènes, et nous pensons que, chaque fois que cela est possible, *il faut traiter la blennorragie gonococcique par cet antibiotique*, dont on peut espérer l'action vis-à-vis des ultra-germes qui peuvent être associés.

Dans l'urétrite gonococcique aiguë récente, nos résultats suivants :

Avec 0,50 en deux fois : 12 guérisons sur 16 cas.

Avec 2,50 en deux jours : 22 guérisons sur 22 cas.

(Avec 0,25 + 400.000 de Pénicilline buccale : 12 guérisons sur 16 cas).

Nous pensons donc que 2 g ou 2,50 g sont largement suffisants (8 à 10 prises de 0,25 g, espacées, en 24 heures). ROBINSON (1950) se montre satisfait d'une dose totale d'un gramme ; il nous paraît inutile d'atteindre les 6 g proposés par CHEN (1949) ; cependant, plus la dose tend vers 6 g, plus rare est l'urétrite post-thérapeutique (action sur d'éventuels ultra-germes associés ?).

Dans les urétrites amicrobiennes, type Hecht ou Waelsch, où la Pénicilline est inactive, l'Auréomycine est d'indication impérative, que l'on ait ou non trouvé les formes submicroscopiques qui nous intéressent.

Nous conseillons 6 g en tout, à *chacun des partenaires*, en prescrivant 3 g par jour pendant deux jours, mais en permettant « 2 g par jour pendant 3 jours » si la tolérance empêche d'atteindre 3 g le premier jour. Pour éviter les ennuis buccaux ou anaux, nous prescrivons, surtout pour les femmes, 0,05 g de nicotamide et 2,5 mg de vitamine B₂ par jour de traitement.

Si l'Auréomycine est mal tolérée, *ce qui est tout à fait exceptionnel à ces doses*, la Terramycine peut être prescrite, à mêmes doses ; nous n'en avons qu'une expérience limitée.

Si l'Auréomycine est jugée trop coûteuse, on peut la remplacer par la Streptomycine (1 à 2 g par jour pendant 3 jours) qui nous a donné d'assez bons résultats, ainsi qu'à HARKNESS (1950), WILCOX et FINDLAY (1949), mais qui agit moins bien. Il faut la renforcer par les traitements locaux (grands lavages au mélange : permanganate de K + oxycyanure de Hg. ou à l'eau de Dalibour. Le choc (Propidon) peut être utile.

Dans le syndrome conjunctivo-uréthro-synovial, la posologie de l'Auréomycine nous semble devoir être appuyée : 16 g en 4 ou 6 jours selon la tolérance ; davantage (20-24 g en 6 à 9 jours, si la note articulaire est accusée).

Chez un enfant de 5 ans, (origine entéritique), ZUREICK (1950) a eu un excellent résultat avec 0,75 g par jour. Par contre, KUZELL et ses coll. (1949) ont un échec.

Dans le rhumatisme pseudo-infectieux, nous avons essayé l'Auréomycine, dans l'idée qu'il pouvait y avoir une relation avec le syndrome conjunctivo-uréthro-synovial, et avons eu, avec le Dr LAYANI en particulier, d'intéressants résultats.

Reste le cas de la goutte matinale chronique. Nous avons trouvé des inclusions ou obtenu des cultures de pleuropneumonia positives : l'Auréomycine nous a donné des assèchements, mais ceux-ci nous semblent fragiles, et nous restons fidèles aux règles que nous avons déjà préconisées.

— Examen du canal et urétroscopie.

— Destruction d'un éventuel foyer, à vue.

— Massages prostatovésiculaires + dilatations aux béniqués (en excluant l'oxycyanure de Hg) si l'on n'a pas vu de foyer.

En outre, au moment de la destruction urétroscopique ou du début des massages : Streptomycine, 1 g par jour en 2 fois pendant 2 ou 3 jours, qu'il est souhaitable de remplacer, si les conditions financières du malade le permettent, par 6 g d'Auréomycine.

Ainsi, la technique générale nous paraît être la suivante :

Urétrite de WAELSCH : Auréomycine impérieusement indiquée ; en cas d'échec, autres antibiotiques et soins locaux classiques ; à l'extrême, urétroscopie en période d'accalmie.

Urétrite chronique matinale : Soins locaux impérieusement indiqués, si possible en association avec l'Auréomycine. Essai de l'Auréomycine seule, chez les malades pusillanimes, mais sans promettre la guérison.

D. — Techniques de recherche.

I. — L'examen direct.

1°) *Le prélèvement* : Du soin apporté au frottis dépend le succès de la coloration et, partant, la facilité de la lecture.

a) *Raclage de l'urètre antérieur chez l'homme* : On ne doit pas se contenter du prélèvement ordinaire, il faut détacher de l'urètre an-

térieur les cellules des couches superficielles. Nettoyer le gland, le méat, la fosse naviculaire à l'alcool à 90°. Introduire ensuite dans le canal, un fil de platine *rigide* dont l'extrémité antérieure est courbée en forme de boucle, ou écrasée en forme de spatule. Une fois en place, retirer assez vivement le fil en pressant contre le toit ou contre l'une ou l'autre des parois de l'urètre. On peut ainsi dans le même urètre, gratter à deux ou trois reprises pour un même prélèvement, à conditions toutefois qu'un léger écoulement de sang, fréquent après traumatisme, sur une muqueuse fragile, ne vienne souiller le matériel.

b) *Raclage de l'urètre chez la femme*. La technique est exactement la même ; seul le nettoyage préalable demande à être fait avec une minutie plus grande.

c) *Raclage du col de l'utérus* : On racle à la jonction de l'endo et de l'exocol, avec une curette ou un instrument mousse que sa forme permet d'appliquer aussi étroitement que possible contre la muqueuse. Certains auteurs étrangers se contentent de prélever les cellules de desquamation cervico-vaginale suivant la technique des frottis hormonaux (aspiration vaginale sans speculum à l'aide d'une pipette de verre ajustée à une poire de caoutchouc).

Le nettoyage à l'alcool paraît ici superflu. On le remplace par un simple écouvillonnage du col dans le but d'en écarter les sécrétions.

d) *Raclage de la face interne de la paupière inférieure* : On peut, par esprit de recherche, faire cet examen en cas de conjonctivite du syndrome de FIESSINGER-LEROY-REITER, mais jusqu'ici les inclusions trouvées furent du type Chlamydozoaceae. On retourne la paupière inférieure sur un stylet, après instillation d'un collyre à la cocaïne, on racle avec le même instrument que pour un col de l'utérus.

e) *Raclage d'une vésicule de kératodermie blennorragique* : HARKNESS abrase le toit d'une vésicule puis racle le fond de la lésion de façon à détacher les cellules des couches sous-jacentes.

II. *L'étalement* se fait sur des lames lavées à l'alcool et numérotées à la pointe de diamant.

Il faut étaler pour avoir une préparation très mince, mais à petits mouvements, en rond ; de cette façon, on obtient la dissociation des placards cellulaires sans traumatiser outre mesure les cytoplasmes.

Selon les habitudes de la virologie, on conseille de plonger immédiatement le prélèvement encore humide dans le fixateur, d'éviter la dessiccation qui déforme les figures. HARKNESS pense qu'il peut y avoir une tolérance. Nous-mêmes avons eu de belles préparations même avec des fixations différées d'une demi-heure à trois quarts d'heure. Il n'y a cependant que des avantages à la fixation immédiate.

III. *La fixation* utilise habituellement l'alcool méthylique pur « exempt d'acétone ». Cependant la présence d'acétone est, nous semble-t-il, peu gênante. On immerge les lames dans un tube Borrel pendant au moins 5 minutes.

IV. Les colorations :

1°) La coloration habituelle est le Giemsa, qui convient tout particulièrement pour l'étude cytologique fine.

a) On colore par le *Giemsa lent*, dilué au 1/20°. Il faut prendre soin, lors de la préparation du colorant d'utiliser un milieu de dilution de pH 7.

Comme il est classique, on recouvre les lames de colorant après les avoir placées à l'abri de la dessiccation dans une chambre humide où on les abandonne 24 heures. Après ce temps, on rince l'excès de Giemsa avec une solution d'eau distillée (pH 7). Puis on décolore l'acétone. Cette décoloration est le temps délicat, elle doit être douce, progressive, faite sous contrôles microscopiques répétés. On arrête la décoloration quand les corps cellulaires ont une teinte rose très pâle. L'importance du temps passé à cette opération dépend de l'épaisseur du prélèvement et peut varier de 20 secondes à 2 minutes.

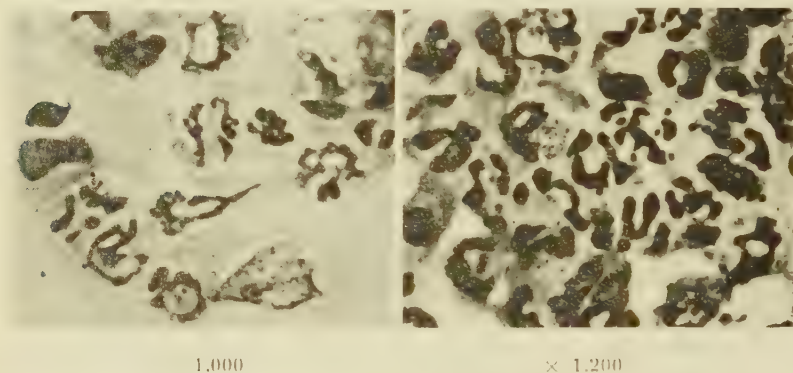


FIG. 11. — Pleuropneumonia de la souris.

Noter l'abondance des formes intra et extra-cellulaires (EDWARD, 1947).

b) Plus rarement, on fait un *Giemsa rapide*, c'est une méthode acceptable mais moins précise et plus délicate, car tous les temps demandent à être exécutés rapidement et en particulier la décoloration. Le colorant est dilué au 1/3 au lieu du 1/20° comme précédemment.

Le reproche que l'on fait à la coloration de Giemsa est son manque d'électivité ; elle teinte en effet la plupart des éléments d'une même couleur. Bien que les tons diffèrent, on est constamment aux prises avec des difficultés d'interprétation.

2°) Les colorations électives de la virologie sont à l'étude pour les figures « L ». Leur électivité pour ces éléments n'est pas encore établie.

a) Coloration par le bleu de toluidine.

Colorer 10 minutes environ dans une solution à 0,01 p. 100 de bleu de toluidine dans l'eau distillée,

Laver sommairement.

— Différencier pendant quelques secondes avec soit de l'alcool giroflé (alcool absolu + 10 p. 100 d'essence de girofle) soit de l'eau acétifiée à 1 pour 1000.

— Déshydrater, monter.

Par cette technique extrêmement simple on obtient : « une gamme pro-
« fonde dans les bleus allant du violet foncé jusqu'au rose, en passant par
« le bleu pâle, bleu azur et bleu vert. Les inclusions sont habituellement
« d'un rose violacé » (P. LÉPINE).

b) *Coloration de Macchiavello*. On doit faire cette coloration sur des frot-
tis non fixés et prélevés au maximum quelques heures auparavant, faute
de quoi les résultats seraient faussés.

— Recouvrir la lame à examiner d'une solution aqueuse à 0,25 p. 100 de
fuchsine basique.

— Laisser imprégner 10 minutes au moins.

Jeter alors le colorant puis décolorer le prélèvement avec une solution
d'acide citrique à 0,5 p. 100.

— Laver à l'eau du robinet.

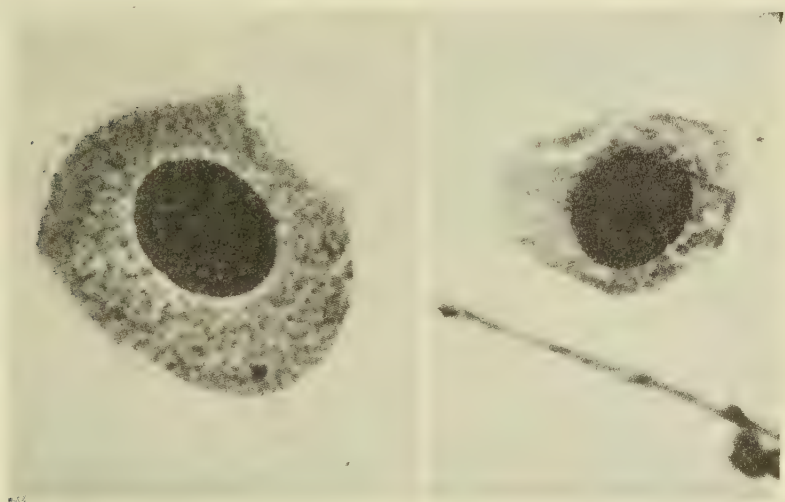


FIG. 12. — Pleuropneumonia intra-cellulaires.
(Grattage endo-urétral). Giemsa ($\times 1.200$).

— Recouvrir enfin la préparation d'une solution aqueuse à 1 p. 100 de
bleu de méthylène que l'on ne laissera pas agir plus de 10 secondes.

— Laver sommairement, sécher, examiner.

Il est nécessaire de n'utiliser que des colorants frais :

— la solution de fuchsine se conserve une semaine à la glacière ;

— pour la solution d'acide citrique, il faut faire une solution mère à 10
p. 100 (conservation indéfinie à la glacière) et préparer la dilution à 0,5
p. 100 au moment de l'emploi.

La lecture des étalements doit se faire le jour de la coloration car les
coloris ne sont pas stables. Le fond de la coloration est coloré en bleu ;

les inclusions ont une teinte « rouge vif tranchant très nettement sur le fond de la préparation ou dans le protoplasme cellulaire ».

c) *Coloration de Mann* (d'après P. LÉPINE).

Au moment de l'emploi, on prépare le mélange suivant :

Solution aqueuse de bleu de méthyle à 1 p. 100..	18 cm ³
Solution aqueuse d'éosine à 1 p. 100.....	23 cm ³
Eau distillée Q. S. P.	90 cm ³

On abandonne 24 heures à la température du laboratoire, les lames recouvertes de ce mélange.

Puis on lave successivement :

- A l'eau du robinet.
- Et rapidement à l'alcool absolu.

On fait alors une différenciation dans l'alcool sodique :

Solution alcoolique de soude caustique à 1.5 p. 100	1 cm ³
Alcool absolu	30 cm ³

On laisse ainsi les lames jusqu'à l'obtention d'une coloration rose. Ceci demande environ 10 minutes, après quoi on lave abondamment à l'eau du robinet. La lame doit prendre une teinte bleue azurée, sinon on la plonge pendant 1 minute dans une solution de :

Acide acétique	2 gouttes
Eau distillée	40 cm ³

Les inclusions apparaissent rouge vermillon sur un fond de cellules bleu foncé. « On obtient des préparations moins jolies mais où les inclusions sont plus nombreuses et plus éclatantes, en substituant à l'éosine la phloxine B. dans les mêmes proportions ».

d) *Coloration de CASTANEDA*, modifiée par BEDSON. Fixer la préparation à l'aide du mélange.

Acide acétique glacial	7,5 cm ³
Formol Q. S. P.	100 cm ³

Puis laver à grande eau et colorer 10 à 20 minutes avec :

Formol neutralisé	5 cm ³
Bleu de méthylène (1)	10 cm ³
Tampon phosphate (pH 7) Q. S. P.	100 cm ³

Laver puis différencier avec :

Safranine (solution aqueuse à 0,2 p. 100) 5 à 10 secondes, suivant l'épaisseur du prélèvement.

Laver, sécher.

Nombre d'autres colorations mériteraient d'être essayées : TWART, LENTZ, P. LÉPINE, surecoloration de BORREL, etc.

Les quelques essais que nous avons faits, avec Mme ROIRON, nous laissent préférer, jusqu'ici, le Giemsa.

V. *L'étude des lames (colorées au giemsa).*

La lecture des lames est plus délicate que ne le laisse supposer l'exposé du cycle théorique et des formes typiques. On hésite souvent,

(1) Ou bleu de Unna ou bleu de Borrel.

d'autant que la culture ne confirme que rarement l'examen direct. On observe des formes intra et extracellulaires. Bien que TOPLEY et WILSON refusent aux pleuropneumonia la possibilité de donner des formes intracellulaires, celles-ci sont généralement admises et nous avons observé des aspects qui nous paraissent convaincants.

Les aspects observés sont des plus divers : granulations ténues, ovoïdes, filaments, virgules, anneaux (qui, pour DIENES, ne sont que des artefacts). Il est nécessaire d'obtenir un grossissement de 1200 à 1500.

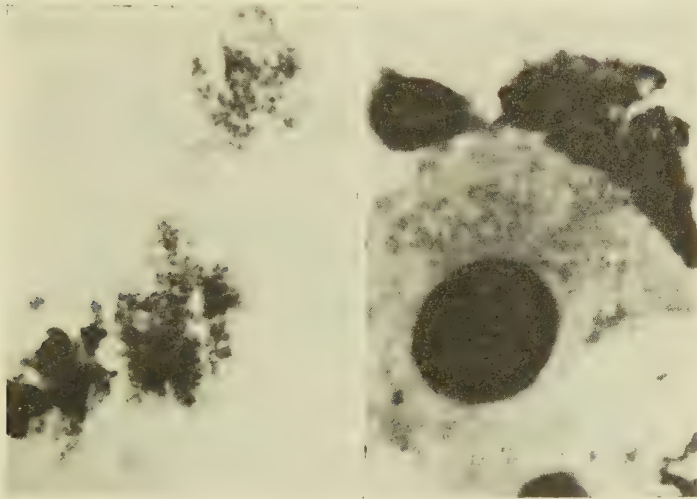


Fig. 13. — *A gauche* : Pleuropneumonia, groupe de formes extra-cellulaires, ressemblant étroitement à celles obtenues par culture sur milieu liquide (Préparation A. H. HARKNESS $\times 1.500$).

A droite : Pleuropneumonia forme annulaire. (Préparation Dr Bushby ; Photographie Wellcome Research Laboratories) ($\times 1.150$).

Chaque cellule suspecte doit être repérée immédiatement à l'aide du vernier du chariot mobile ou à l'aide d'un marqueur spécial qui grave un cercle sur la lamelle couvre-objet ou encore à l'aide d'une lame spéciale dont la surface est divisée en rectangles numérotés (micro-viseur de KASEEFF).

Difficultés d'interprétation :

Pour affirmer qu'une lame ne contient pas d'inclusions il faut examiner en détail toute l'étendue de la préparation. La rareté de la découverte de pleuropneumonia oblige souvent à refaire un grattage.

Les difficultés d'interprétation relèvent de différents facteurs :

a) Facteurs tenant au prélèvement lui-même :

1°) Absence de cellules : Seul a été recueilli l'écoulement urétral.

Si l'on prend en considération la définition même du prélèvement (raclage), cette éventualité ne se produit jamais.

2°) Pauvreté en cellules. C'est un accident très fréquent. Le diagnostic sur une telle lame est presque impossible car les cellules parasitées, déjà rares dans un prélèvement correct, seront ici rarissimes.

3°) Vastes placards cellulaires : C'est un accident moins grave que l'on rencontre souvent au cours des grattages du col de l'utérus dont les couches muqueuses superficielles s'arrachent par lambeaux à certaines phases du cycle menstruel. Les protoplasmes et les noyaux se chevauchent donnant des irrégularités de coloration qui peuvent simuler des inclusions.

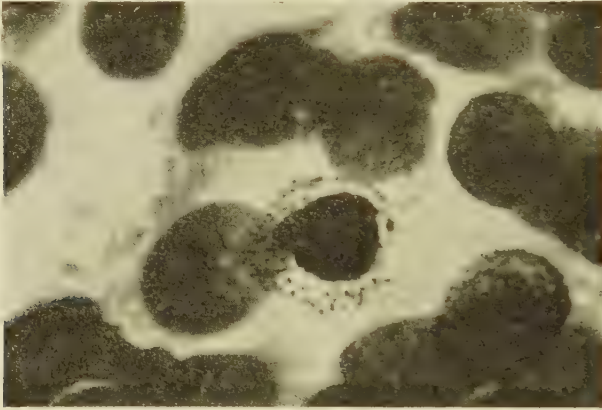


FIG. 14. — Débris nucléaires éosinophiles ou pleuropneumonia ? ($\times 1.000$).

b) *Facteurs dûs au séchage ou à la coloration :*

1°) Rétraction des cytoplasmes, due à un étalement trop épais dont le séchage irrégulier fait se rétracter ou disparaître le corps cellulaire, ne laissant intact que le noyau.

2°) Coloration du fond : C'est le fait des lames mal décolorées dans lesquelles il reste du Giemsa en dehors du prélèvement. Les cellules y sont très mal mises en valeur. Le défaut inverse (atonie de la préparation) s'observe moins souvent, dans ce cas il est dû au montage de la préparation (baume du Canada trop acide) ou à son vieillissement.

3°) Irrégularité de coloration qui tient soit à la présence de placards cellulaires épais, difficiles à imprégner uniformément, soit à la mauvaise qualité ou préparation du colorant.

4°) Les précipités de colorant : si le Giemsa a formé des précipités en grains très fins, il est extrêmement difficile de faire le départ entre ces grains et les pleuropneumonia sous leur forme granuleuse intra

ou extracellulaire ; plus rarement, un amas important peut faire hésiter.

c) *Autres causes d'erreurs.*

1°) *Les germes* : Il est parfois difficile de différencier certains cocci des pleuropneumonia. Dans le cas où les microbes sont simplement superposés à la cellule suspecte, le doute s'élimine habituellement en faisant varier le point. Par contre, quand il s'agit de cocci intracellulaires, la difficulté est plus grande car un précipité de colorant, fréquent entre les cocci, donne à l'ensemble, l'aspect d'un amas de corps élémentaires. Il faudra étudier attentivement la morphologie de ces « pseudo-formations » que l'on retrouve dans les autres champs avec une fréquence que n'auraient pas le pleuropneumonia.

2°) *Cellules sanguines* : Des éléments du sang peuvent être présents dans la préparation (se méfier des préparations avec de nombreux globules rouges). On ne prendra pas pour une cellule parasitée un macrophage avec ses grains intra-cytoplasmiques.

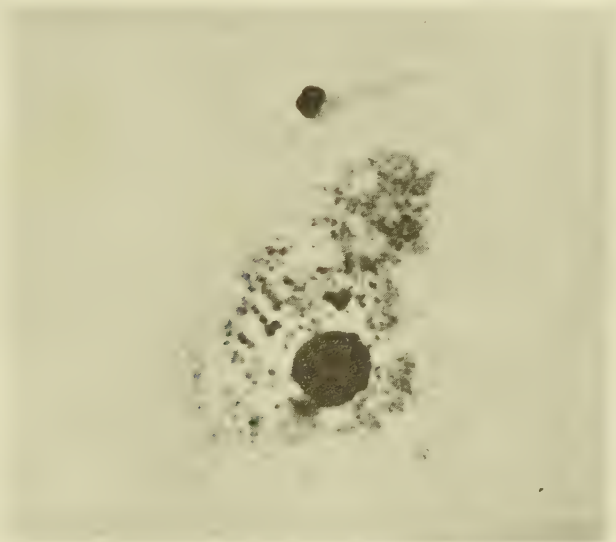


Fig. 15. — Artefacts : débris intra-cellulaires ($\times 1.200$).

Les granulations éosinophiles libérées d'un polynucléaire détruit peuvent simuler des pleuropneumonia. *Certains cytoplasmes cellulaires sont souvent réticulés, granuleux*, (cellule en moindre vitalité ?). Il est souvent très difficile de distinguer ces aspects des parasites que l'on recherche. Leur abondance dans la préparation doit les faire rejeter.

3°) *La désintégration nucléaire.* Une cellule marque sa souffrance par l'entrée en pycnose de son noyau qui rejette alors dans le protoplasme des grains de tailles inégales et de coloration pourpre ou violette de même couleur que le noyau. Ce sont ces « *exclusions nucléaires* » que l'on prend quelquefois pour des pleuropneumonia.

La prudence conseille de ne jamais affirmer la présence de pleuropneumonia inclus dans le cytoplasme d'une cellule dont le noyau n'est pas d'une *intégrité absolument parfaite*. Toute cellule dont le noyau aura des bords crénelés, dentelés, déchiquetés ou dont le fond présentera des pommelures claires (vacuoles), ne devra pas retenir l'attention.

4°) *Les érythrocytes en décomposition* donnent des amas de granulations éparses, bleues foncées ou rouges qui peuvent, s'ils se superposent sur une cellule, en imposer pour un groupe de granules de pleuropneumonia.

On voit comme les erreurs sont faciles. Dans une minorité de cas, l'aspect est typique : la cellule est réellement parasitée (encore qu'il soit parfois difficile de dire : pleuropneumonia ou Chlamydozoon oculo-genitale) et le diagnostic est solide. Dans la majorité des cas, la cellule est simplement suspecte et il serait imprudent de vouloir en dire plus à moins d'avoir une expérience que très peu possèdent.

II. — La culture.

Le principe est celui des cultures sélectives où la présence d'éléments divers (antibiotiques, etc.) empêche la pousse des germes associés. Cette manière de faire autorise une asepsie peu rigoureuse des prélèvements.

Technique : La marche générale des manipulations est la suivante : laver l'urètre antérieur avec le milieu liquide que l'on maintient ensuite à l'étuve (36") pendant 4 jours. Prélever ensuite une goutte de ce milieu et l'étaler à la surface d'une boîte de Petri contenant le milieu solide de même composition ; une foisensemencée, on la met à l'étuve en atmosphère humide et on l'examine à partir du quatrième jour. Le passage en milieu liquide est nécessaire pour l'enrichissement de la culture.

Les techniques de prélèvement ont fait l'objet de nombreuses discussions, nous allons décrire les plus courantes.

Lavage de l'urètre antérieur chez l'homme (HARKNESS) : Le milieu liquide sert à faire un petit lavage de l'urètre antérieur, il est recueilli ensuite et mis à l'étuve.

Sur le malade debout, on utilise : soit une seringue ordinaire à laquelle on adapte une aiguille mousse et courbe (aiguille à injection des glandes de BARTHOLIN d'un calibre fort, ou mieux, sonde à intubation œsophagienne pour rats), soit une poire de caoutchouc à laquelle on ajuste une pipette de verre courbée.

Après nettoyage du gland à l'alcool, on aspire, avec l'un ou l'autre de ces deux instruments, quelques centimètres cubes du milieu liquide contenu dans un petit flacon ; on les injecte dans l'urètre en ayant

soin de placer sous la verge un couvercle de boîte de Petri dans lequel s'écoule le liquide de lavage. On répète cette opération 3 ou 4 fois en réinjectant le liquide recueilli dans la boîte de Petri ; on remet le liquide dans le flacon et on le transporte à l'étuve à 36°.

Cette manière de faire très « antibactériologique » est cependant compatible avec la pousse du pleuropneumonia étant donné la teneur du milieu en antibiotiques.

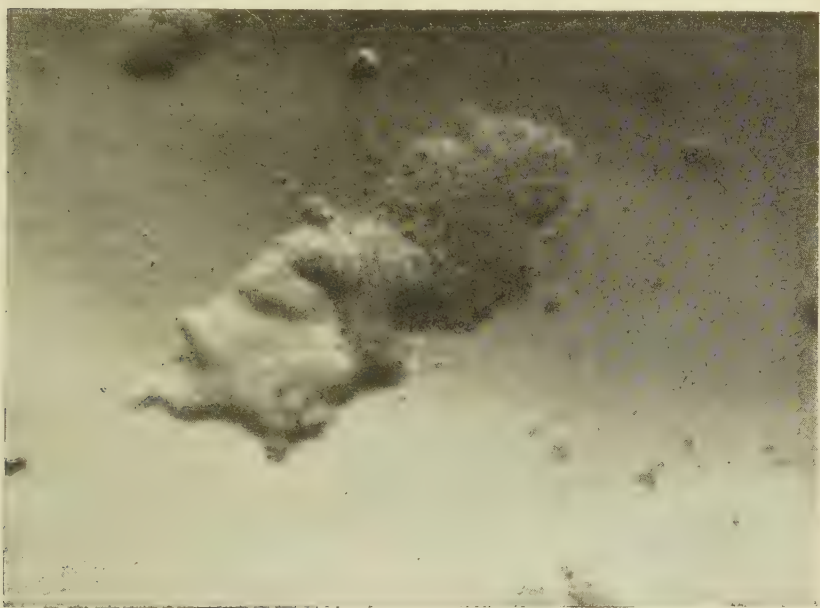


FIG. 16. — Pleuropneumonia : Culture rugueuse (× 90).

Sur le malade couché on nettoie de la même façon le gland et la fosse naviculaire à l'alcool, puis à l'aide d'une pipette droite montée sur une poire en caoutchouc on aspire quelques centimètres cubes du milieu que l'on injecte dans l'urètre. La verge est maintenue verticale par un aide qui, de son autre main, comprime le canal au ras du pubis. Le milieu de culture est ensuite « restitué » en inclinant la verge sur un couvercle de boîte de Petri ; il est important de chasser le liquide en exprimant la verge entre le pouce et l'index, ce qui permet la pénétration du liquide dans toutes les anfractuosités de la muqueuse. On répète cette opération 2 ou 3 fois.

Nous recourons à une technique plus simple et plus bactériologique :

On utilise pour tout matériel un écouvillon monté, stérile, (type prélevement pour culture de gonocoques). Au moment de la culture on

le trempe dans le flacon contenant le milieu liquide, puis on le fait pénétrer dans l'urètre. Une fois en place, (le coton pénétrant complètement dans le canal, à 3 ou 4 centimètres) on tourne l'écouvillon en écrasant contre lui les parois urétrales. On ressort l'écouvillon dont on casse ou coupe l'extrémité dans le flacon de culture. Les résultats semblent aussi bons et la technique est plus simple.



FIG. 17. — Colonies de pleuropneumonia isolés chez l'homme et identiques au pleuropneumonia de la souris (*Musculomyces Neurolyticus*). La culture de ce specimen en anaérobiose fait disparaître le mamelon en même temps que la colonie devient facilement dissociable de la gélose ($\times 90$).

Le seul inconvénient vient de ce que le coton peut se séparer du manche de l'écouvillon et rester dans l'urètre ; dans ce cas, l'extraction à la pince crocodile ne présente ni danger ni difficulté.

Chez la femme, la technique à l'écouvillon est pratiquement la seule recommandable :

A l'urètre un doigt vaginal bloque contre la symphyse pubienne le canal dans lequel a été introduit l'écouvillon.

Au col de l'utérus, nettoyage de l'exocol à la pince porte-tampon, puis prélèvement intra-cervical à l'aide du coton monté, cependant que l'on écrase le col entre les valves du spéculum. On casse l'écouvillon dans le flacon de milieu liquide.

Dans le vagin, on frotte les parois latérales avec un coton monté.

On peut aussi cultiver un liquide articulaire (recueilli par ponction) ou une sécrétion conjonctivale raclée au tampon monté.

Milieux de culture : Depuis 1943 on a proposé un grand nombre de milieux pour l'isolement du pleuro-pneumonia. Nous nous bornerons à citer les plus importants.

Milieu de J. WARREN et A. B. SABIN (1942).

Milieu liquide :

A une infusion de cœur de bœuf frais, ajouter :

Peptone pfanstiehl	1	p. 100
Glucose	0,5	p. 100

Autoclaver et ajuster le pH à 8, puis enrichir avec :

Liquide d'ascite	30	p. 100
ou Sérum de lapin	10	p. 100

Ajuster enfin le pH à 8,2.

En 1948, SABIN proposa quelques modifications de détail à son milieu (notamment la suppression de la peptone).



FIG. 18. — Pleuropneumonia isolés chez l'homme : Aspect lisse.

Pour obtenir le milieu solide, il suffit d'ajouter 2 p. 100 de gélose au milieu liquide. La pousse optima se fait en aérobiose. Le pH ne doit pas descendre au-dessous de 7.

Milieu de P. F. SMITH et collaborateurs (1950).

C'est un milieu solide sur lequel on ensemence directement. On prépare une infusion de cœur de bœuf à laquelle on ajoute :

Peptone	1	p. 100
Chlorure de sodium	0,5	p. 100
Gélose	1,5	p. 100

On ajuste le pH à 7,8, puis on stérilise à l'autoclave, on laisse refroidir à 50° avant d'ajouter :

Liquide d'ascite	25	p. 100
------------------------	----	--------

On coule en boîte de Petri.

Dans le cas où la culture serait envahie par des bactéries banales, on fait un passage par un milieu liquide qui n'est autre qu'une infusion de cœur de bœuf frais à laquelle on a ajouté :

Azotydrate de sodium	1	p. 10.000
Cristal violet	1	p. 100.000

On laisse deux jours à l'étuve puis l'on repasse au milieu solide précédemment décrit.

Personnellement, nous n'avons qu'une expérience limitée de ces milieux qui nécessitent des manipulations délicates pour éviter les souillures par germes banaux (surtout au niveau du col de l'utérus).

Milieux décrits par HARKNESS et BUSHBY :

Ce milieu, à haute teneur en antibiotique, permet de se tenir à l'écart des contaminations accidentelles.

Milieu liquide :

Protéose peptone Difco	3	p. 100
Dextrose A.R.	2	p. 100
ClNa	0,5	p. 100
Marmite (1)	0,5	p. 100
Sulfathiazol	0,1	p. 100
Acétate de thallium	0,0125	p. 100

La conservation de ce mélange est d'environ trois mois ; sa conservation n'est plus que de 8 jours si on lui ajoute, pour le rendre plus sensible :

Vitamine B₁
Pyridoxine
Acide nicotinique.

Dissoudre la peptone dans de l'eau distillée chaude.

Ajuster le pH à 8,2.

Faire bouillir pour précipiter les phosphates, puis filtrer à chaud.

Dissoudre ensuite séparément dans le reste d'eau distillée les autres

(1) Le « Marmite » est un mélange de différentes levures, vendu en épicerie.

produits ; à l'exception du sulfathiazol que l'on dissout dans quelques cm³ d'eau légèrement alcaline.

Ajuster le pH à 8.

Répartir en flacon de 8 cm³.

Stériliser à l'autoclave à 115° pendant 20 minutes.

Au moment de l'emploi, ajouter par flacon :

Sérum de cheval	3 cm ³
Sang de cheval	1.5 cm ³
Pénicilline (sel de Na)	500 unités
Aérosporine (polymyxine)	500 unités

Milieu solide : On ajoute au milieu liquide 25 p. 1000 de gélose.

Milieu transparent : Il est parfois nécessaire (voir examen direct

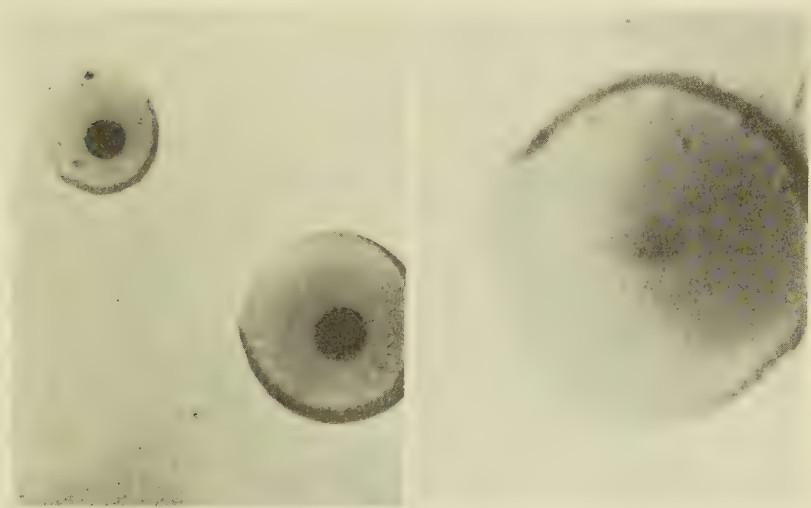


Fig. 19. — Colonies de Pleuropneumonia (Coloration au bleu azur $\times 90$).

des cultures) d'utiliser des milieux translucides à la place des milieux solides ou liquides opaques. Il suffit alors de remplacer le sang par des quantités égales d'ascite ou de plasma (BUSHBY) ; ces milieux ne sont utilisables que pour les repiquages, ils ne conviennent pas pour l'isolement des pleuropneumonia.

Milieux utilisés par Mme ROIRON, dans notre Service : Nous nous servons des milieux de BUSHBY, sans adjonction de vitamines. Nous avons également supprimé le Sulfathiazol. Nous employons, indifféremment, du sang et du sérum humain ou équin. (MORNET et ORUE (1950) ont d'ailleurs montré que le sérum de divers animaux convenait à une bonne pousse). Nous ne mettons de pénicilline et de polymyxine que pour les milieux liquides.

Milieux sans pénicilline.

Les études récentes de DIENES (1947) sur la mutation de germes divers en phase « L » ont déconsidéré les milieux à la pénicilline, c'est à partir de ces remarques que les auteurs américains ont étudié d'autres antiseptiques : fuchsine basique, vert brillant, violet cristal, bleu de Nil A, tellurite de potassium, sodium azide, thionine.

Les essais furent faits avec 4 espèces de bactéries Gram négatifs, 4 espèces Gram positifs et 8 races de pleuropneumonia. Les résultats furent les suivants :

Le bleu de Nil A se montre toxique pour les 8 races de pleuropneumonia à concentration de 1/1.000.000.

La thionine détruit quelques races à concentration de 1/200.000.

Le vert brillant inhibe complètement la pousse de pleuropneumonia.

L'azoture de sodium n'inhibe pas les pleuropneumonia, mais n'arrête pas la pousse des germes Gram positifs.

La fuchsine basique, le violet cristal et le tellurite de potassium donnèrent les meilleurs résultats aux concentrations suivantes :

Antiseptique	Fuchsine basique	Tellurite de K	Violet cristal
Milieu solide.....	1/200.000	1/50.000	1/250.000
Milieu liquide.....	1/100.000	1/50.000	1/100.000

Les pleuropneumonia ne peuvent-ils pas pousser sur d'autres milieux ?

Certes ce ne sont pas des germes d'une grande fragilité et ils s'accroissent dans des milieux moins riches. T. M. BROWN et G. S. HAYES les ont isolés en 1942 d'une culture de gonocoques. En 1946, M. H. SALAMAN et ses collaborateurs publiaient leurs résultats d'isolement de pleuropneumonia sur le milieu de culture du gonocoque.

Avec les milieux à gonocoques utilisés dans le Service, nous avons pu cultiver des pleuropneumonia, mais les colonies sont mêlées à celles de diverses bactéries : c'est là un risque ou une complication obligeant à de nombreux repiquages.

Les passages d'un milieu à un autre.

Après avoir agité le flacon (les pleuropneumonia se sédimentent au fond), on prélève à la pipette quelques gouttes de milieu, on la dépose à la surface de la boîte de Petri et on l'étale à l'aide d'un fil de platine coudé à angle droit.

De milieu solide à milieu liquide, on découpe soigneusement un petit bloc de gélose sur lequel on a repéré des colonies et on l'introduit dans un tube de milieu liquide.

De milieu solide à milieu solide : on dépose à la surface du milieu vierge une goutte de sérum puis on découpe dans le milieu déjà ensemencé un carré de gélose dont on applique la face ensemencée sur la goutte de sérum ; on le promène alors sur toute la surface de la boîte de façon à bien étaler avec la goutte de sérum les colonies de pleuropneumonia ; on laisse en place le carré de gélose et l'on porte à l'étuve.

4°) L'EXAMEN DES COLONIES.

Après 3 ou 4 jours d'étuve, on ensemence le milieu solide et à partir du 4^e jour on peut rechercher les colonies :

a) à *l'œil nu* : on voit, en faisant varier l'incidence, de petits points surélevés. Ces colonies ont au maximum 0,5 à 1 mm. de diamètre.

b) à un *faible grossissement* (fig. 21) on examine directement à travers l'épaisseur de la gélose à un grossissement de 70 à 100 fois. On remarque trois zones concentriques à la colonie :

— zone centrale : opaque ;

— zone intermédiaire : plus claire ;

— zone périphérique : c'est un halo encore plus clair souvent difficile à voir.

Cet aspect est pathognomonique, on peut le rendre plus apparent en déposant à la surface du milieu solide une goutte d'une solution alcoolique à 1 p. 100 de bleu azur.

c) à un *grossissement de 600 fois* : ainsi repérée, une colonie est prélevée et étalée sur une lame en vue d'un examen plus minutieux.

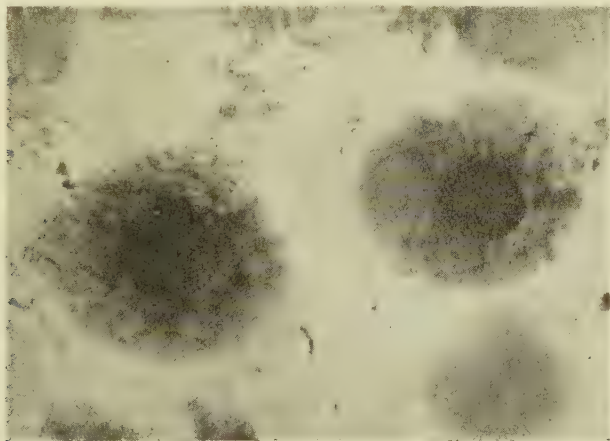


FIG. 20. — Colonies de Pleuropneumonia (Coloration au bleu azur $\times 550$).

Méthode dite d'impression des colonies (KLIENEGER).

On découpe une pellicule de gélose aussi mince que possible sur laquelle se trouvent une ou plusieurs colonies. On l'applique sur une lame, la face ensemencée de la gélose contre le verre. On recouvre de liquide de Bouin et on laisse 24 heures à l'abri de l'évaporation dans une chambre humide. Au bout de ce temps on fait glisser la gélose, on l'enlève puis on colore au giemsa (la fixation paraît inutile). La colonie s'est décalquée sur la lame.

On peut aussi examiner les pleuropneumonia contenus dans le milieu liquide. Pour cela plusieurs procédés sont valables : soit examen immédiat au fond noir, soit après coloration d'une goutte du milieu que l'on aura bien agité pour resuspendre le dépôt, soit enfin après coloration d'une lame faite sur le culot de centrifugation du bouillon.

La morphologie du pleuropneumonia varie suivant qu'il a poussé en milieu solide ou liquide.

En milieu liquide on retrouve surtout : des triangles, des carrés, des filaments, des formes spirillaires, des formes bacilliformes, des granules.

En milieu solide : des granules, des disques, des masses protoplasmiques.

C'est à partir des spécimens isolés dans les milieux liquides que l'on peut le plus facilement étudier les différentes espèces tandis que les modes de reproduction sont détaillés sur les cultures en milieu solide.

TROISIÈME PARTIE.

CHAPITRE IV.

DISCUSSION.

A. — Moyens d'identification.

Lorsque l'on isole un pleuropneumonia d'un spécimen pathologique, on est en droit de se demander, surtout si l'on a utilisé pour cela un milieu à la pénicilline, si l'on est en présence d'une bactérie en phase « L » ou d'un pleuropneumonia authentique.

« Cette question des pleuropneumonia pouvant être produits par les bactéries sous l'action de la pénicilline, jette un doute sur l'origine des organismes isolés par nous sur notre milieu chargé d'anti-bactériens. Cependant, lorsqu'on a ajouté à notre premier milieu d'isolement liquide de larges inoculats de cultures de six heures, activement croissantes, des organismes suivants : *A. aerogenes* ; *Paratyphique A et B* ; *Br. bronchiseptica* ; *V. cholerae* ; *B. proteus* ; *E. coli* ; *S. aureus* ; *S. typhosa* ; *Br. abortus « B »* ; *S. Oranienburg* ; *S. London* ; *S. Newport* ; *S. enteridis* (Gaertner) ; *S. Knitting foss* ; *Str. agalactiae* ; *B. paracolon* ; *P. muriseptica* ; *B. subtilis* ; *B. monocytogenes* et qu'après 5 jours d'incubation, il a été fait un passage sur notre milieu solide, en aucune manière il ne s'est développé de colonies ressemblant aux pleuropneumonia ».

« J'ai fait aussi des prélèvements de gorge au personnel du laboratoire, j'aiensemencé un bouillon à 0,5 p. 100 de sérum, et après 6 heures d'incubation, j'ai mis un large inoculum dans le milieu liquide à pleuropneumonia. Après 5 jours d'étuve le réensemencement sur milieu solide, a été constamment négatif. Ce résultat négatif n'élimine pas la possibilité que nos colonies de pleuropneumonia soient des mutants dérivant de bactéries des voies génitales, mais il nous montre que notre milieu ne favorise pas réellement le développement des pleuropneumonia. On doit se souvenir que les éléments « L » dérivant des bactéries reviennent habituellement à leur forme originale lorsqu'ils sont transférés sur un milieu sans pénicilline, ce que les pleuropneumonia isolés de l'homme ne font jamais » (BUSHBY, comm. pers.).

Pour toutes les races examinées

Pousse à la température du laboratoire et sur milieu sans sérum

Positive

Races saprophytes (pleuropneumonia du sol et des eaux d'égouts) et Race saprophyte du tractus génital bovin.

Négative

Précipité caractéristique en milieu au sérum de cheval.

Positive

Pousse en milieux 1/2 solides et liquides.

Colonies d'aspect caractéristique en milieu 1/2 solide et liquide.

Lisse

Granuleux

Lisse

Granuleux

Y

Pousse en anaérobiose

Ne pousse pas en anaérobiose

Pousse anaérobiose

Pousse en anaérobiose

L₁

Y

Race P. du tractus génital bovin

Positive

Négative

Négative

Positive

Races du tractus génito-urinaire humain et races de la souris.

TABLEAU VII.

Différenciation des pleuropneumonia et des bactéries en phase « L » par la culture (Edward, 1950).

EDWARD a fait au sujet de l'identification des pleuropneumonia et des organismes voisins une étude très détaillée. Ses travaux portent sur l'aspect des cultures, les exigences vitales, les effets de variation de pH, la fermentation des sucres, la réduction du bleu de méthylène. Il a utilisé pour cela 15 souches différentes, allant du pleuropneumonia bovin aux phases « L » en passant par les pleuropneumonia de l'homme, du rat, de la souris, etc... Au terme de cette étude il donne pour guide le tableau synoptique que nous reproduisons ci-contre (Tableau VII), complété par le résultat de la fermentation des sucres (Tableau VIII).

Races	Glucose	Fructose	Galaetose	Maltose	Mannose	Dextrine	Starch	Glycogène	Salicine	Lactose	Sucrose	Manitol	Dulcitol
Eaux d'égoûts.....	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
Race S. Tractus génital bovin....	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
Astérocooccus Bovis 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Astérocooccus Bovis 2	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Astérocooccus Bovis 3	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Formes L du Streptobacille moniliforme.....	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-
L ₃	-	-	-	-	.	-	.	.	-	-	-	-	-
L ₂	-	-	-	-	.	-	.	.	-	-	-	-	-
L ₁	-	-	-	-	.	-	.	.	-	-	-	-	-
Race P. tractus génital bovin.....	-	-	-	-	.	-	.	.	-	-	-	-	-
Race du tractus génital humain....	-	-	-	-	.	-	.	.	-	-	-	-	-
Souris	-	-	-	-	.	-	.	.	-	-	-	-	-
Souris	-	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

+ fermentation avec production d'acide ;
 ± fermentation faible ou variable ;
 — aucune fermentation ;
 . non étudié.

TABLEAU VIII.

Différenciation des pleuropneumonia et des bactéries en phase « L »
par la fermentation des sucres (EDWARD, 1950).

A côté de ces spéculations bactériologiques fort délicates, la clinique gagnerait à avoir des méthodes simples et rapides, c'est avec cette idée que les chercheurs se sont retournés vers la sérologie.

Les premières réactions de fixation du complément furent faites dès 1943 par KINGSBURY. Il préparait son antigène à partir d'une souche de pleuropneumonia bovin, aussi les résultats étaient-ils loin de concorder avec la clinique. Par la suite, on utilisa un antigène tiré d'une souche de pleuropneumonia isolée du tractus génital des malades eux-mêmes. BEVERIDGE et CAMPBELL publient en 1946 le résultat de leurs expériences :

Clinique		Nombre de sérums examinés	Résultats positifs	%
1 ^{re} Série	Urétrites non spécifiques.....	62	57	93 %
	Témoins.....	98	7	6,8 %
2 ^e Série	Urétrites non spécifiques....	66	22	33 %
	Témoins.....	158	46	30 %

Les pourcentages de la première série étaient des plus encourageants (93 p. 100 de résultats confirmaient la clinique) malheureusement la deuxième série vint tout bouleverser (30 p. 100 de fausses réactions chez les témoins).

HARKNESS et HANDERSON-BEGG (1948) apportent des conclusions analogues :

Nombre de sérums examinés	Cultures de Pleuropneumonia humain		Déviation du complément. Agglutination		Résultats +	
	+	-	+	-	Culture	Sérologie
25 Malades .	15	10	0	25	60 %	0 %
25 Témoins .	0	25	0	25	0 %	0 %

En Angleterre, BUSHBY a entrepris des recherches sur les *anticorps incomplets*, et en janvier 1951 il nous faisait part, dans une communication personnelle, de ses résultats encore partiels. « Les lapins » que j'ai immunisés avec les pleuropneumonia manifestèrent des agglutinines complètes seulement au titre de 1/80 mais des agglutinines incomplètes au titre de 1/1000. Jusqu'ici j'ai seulement examiné les sérums de deux cas humains pour lesquels on avait isolé des pleuropneumonia. Dans un cas, utilisant la souche autogène, l'agglutination fut complètement négative même avec le sérum pur ; l'autre montra des agglutinines incomplètes pour la souche auto-

« gêne au titre de 1/2. Le moins qu'on puisse en dire, c'est que ceci « a une signification bien douteuse.

« J'ai examiné les sérums de six individus supposés normaux et « recherché les anticorps vis-à-vis des deux souches récemment isolées de pleuropneumonia, dans chaque cas le résultat fut complètement négatif même avec le sérum non dilué ».

BUSHBY utilise la technique suivante :

Antigène : De petits morceaux (approximativement 1 cm² de surface) de milieu solide portant des colonies d'organismes « L » fraîchement isolées, sont introduits dans des flacons contenant 100 cm³ du milieu liquide et mis à l'étuve pour 5 jours ; on les secoue chaque jour. Le milieu liquide est celui qui est utilisé pour l'isolement initial de ces organismes, sauf que l'on supprime la substance antibactérienne et le sang. La pousse, qui est légère et tend à se localiser à la partie inférieure, est recueillie par centrifugation et lavée au sérum trois fois. Les organismes sont mis en suspension dans une solution saline de façon à avoir une concentration finale correspondant au tube n° 4 de l'échelle d'opacité de BROWN, utilisée pour la préparation des vaccins.

Sérum des malades : il est recueilli d'un échantillon de sang coagulé.

Sérum humain antiglobuline : C'est le produit commercial de Wellcome Research Laboratories.

Technique : On prépare des dilutions du sérum du malade à 1/1, 1/5, 1/10, 1/20, 1/40 dans du sérum physiologique et 0,5 cm³ de chaque dilution est additionné de 0,5 cm³ d'antigène. Les tubes sont mis à l'étuve à 37° pendant 2 heures et l'on regarde alors l'agglutination. Les tubes qui ne montrent pas d'agglutination sont centrifugés, le culot bactérien est lavé trois fois avec du sérum physiologique. Ces culots sont suspendus dans 4 à 6 gouttes de sérum et chacun est divisé en deux parties égales (2 à 3 gouttes). La première portion est additionnée d'une goutte de sérum humain antiglobuline, l'autre d'une goutte de sérum physiologique (témoin). Ces deux portions sont mises à l'étuve 2 heures à 37° puis examinées pour l'agglutination. On les laisse toute la nuit à la température du laboratoire et on fait alors la lecture finale.

La présence d'anticorps d'agglutination incomplète est mise en évidence par l'agglutination qui peut être très minime et que l'on constate dans le tube contenant le sérum antiglobuline. Il ne doit pas y avoir d'agglutination dans le tube témoin contenant du sérum physiologique.

Terminons enfin en disant que NORMAN et ses collaborateurs (1950) se sont heurtés aux mêmes difficultés et ont connu les mêmes échecs en examinant des sérums humains.

B. — Fréquence des pleuropneumonia chez l'homme.

(Tractus génito-urinaire et articulations).

Détail des publications étrangères.

Nous avons réuni dans ce chapitre les principales statistiques publiées jusqu'alors dans le monde.

Rappelons que la découverte des pleuropneumonia chez l'homme est due à DIENES et EDSALL qui, en 1937, l'ont isolé en culture pure

d'un abcès de la glande de BARTHOLIN. En 1940, ces auteurs trouvèrent des pleuropneumonia dans la sécrétion cervicale de deux femmes porteuses de gonocoques. SMITH, en 1942, isola ces organismes chez cinq femmes (col de l'utérus) et chez un homme (urètre) présentant une urétrite et des arthrites. Tel est, si l'on peut dire, le prologue des recherches. La voie étant ouverte, les publications se sont multipliées.

1942.

DIENES et SMITH (U.S.A.) publient la première statistique. Elle portait sur l'examen de 129 individus non triés :

Sexe	Matériel prélevé	Nombre total de cas	Cultures « L » positives
Femmes....	Sécrétion cervicale.....	77	23
	Sécrétion vaginale.....	8	1
Hommes....	Liquide prostatique.....	36	3
	Ecoulement urétral.....	8	1

Le lot des femmes ayant une culture positive se décomposait ainsi :

- 12 cervicites dont 7 gonococciques et 5 chroniques banales ;
- 4 complications articulaires (dans un des cas, le partenaire était atteint d'une urétrite non gonococcique accompagnée de polyarthrites) ;
- 1 cas de vaginite aiguë ;
- 1 cas où les pleuropneumonia furent retrouvés en culture pure dans le pus d'un abcès de la glande de BARTHOLIN ;
- 1 cas de salpingite où ils furent obtenus associés à quelques colonies de diphthéroïdes dans la trompe enlevée chirurgicalement ;
- 4 cols normaux.

Pour les hommes, les cas positifs correspondaient à un cas de prostatite chronique ; deux cas de polyarthrites aiguës et un d'arthrite chronique (douleurs des pieds et des genoux, tuméfactions des articulations digitales).

1943.

BEVERIDGE (Australie), étudiant les urétrites non gonococciques de l'homme, trouva des pleuropneumonia 4 fois sur 24.

1945.

HARKNESS (Londres) montra que l'on trouvait, dans la maladie dite de REITER, des « inclusions » qu'il considérait, à ce moment, comme témoignant d'un « virus » ; il mit aussi en évidence, par examen direct, des « formes libres ». Il retrouva les mêmes aspects dans des frottis de conjonctivites, de kératodermies dites blennorragiques et

d'urétrites. Cependant, à cette époque, il ne réussit pas à cultiver le micro-organisme.

JONSTON et MAC-EWIN (Australie du Sud) publient, comme HARNES, deux cas d'urétrites non gonococciques dans lesquels il trouvèrent des pleuropneumonia dans les cellules de frottis.

M^{me} KLIENEGER-NOBEL (Londres) rapporte deux statistiques sur la recherche des pleuropneumonia dans le vagin de la femme :

a) l'une, groupant 45 femmes se présentant à une consultation de vénéréologie et chez lesquelles on rechercha systématiquement les pleuropneumonia :

Objet de la consultation	Nombre de cas	Pleuro pneumonia	Gonococcie ou syphilis
Gono récente ou présomption de gono.....	7	4	6 (1)
Gono. déjà ancienne.....	6	2	6
Gono chronique.....	9	3	0
Syphilis.....	6	3 (2)	2
Gono ancienne + syphilis.....	2	0	0
Sujets sans maladies vénériennes (vénéréophobes.....)	15	6	0

(1) Dans le seul cas où il n'y avait pas de gonocoques, on trouva des pleuropneumonia.

(2) Dans deux cas, on trouva du trichomonas associé aux pleuropneumonia.

b) l'autre, groupant 36 consultantes en gynécologie et 50 femmes enceintes d'une consultation prénatale, examinées systématiquement pour la recherche de pleuropneumonia :

Motif de la consultation	Nombre de cas	Pleuropneumonia
Leucorrhée abondante.....	8	6
Kystes, tumeurs locales.....	6	2
Troubles des règles.....	6	1
Vulvite, cervicite érosive.....	3	0
Grossesse ou fausse-couche....	7	2 (1)
Infection pelvienne prolapsus utérins.....	3	0
Pas d'affection gynecologique..	3	1
Grossesse normale.....	45	2 (2)
Grossesse anormale.....	5	5 (3)

(1) Dans le seul cas de fausse-couche, on retrouva des pleuropneumonia.

(2) La pousse fut très maigre.

(3) Trois femmes avaient subi une opération abdominale, 1 avait une pyélite, 1 eut un accouchement prématuré.

1946.

WILLIAMS (Bornéo), étudiant 19 urétrites amicrobiennes masculines, trouva 10 fois des pleuropneumonia.

SALAMAN (Angleterre), au cours de la même année, publia les importants résultats suivants :

a) Chez l'homme	Nombre de cas	Culture L positive	p. 100
Gonococcie urétrale	35	12	24
Urétrite non spécifique	45	3	7
Liquide prostatique	38	3	8
Urétrite résiduelle post-gonoc.	34	2	6
Prostatite	9	1	
Sujets normaux	28	4	14
Infection génito-urinaire (pyurie lé- gère)	4	1	

b) Chez la femme	Nombre de cas	Culture L positive	p. 100
Gonococcie	18	11	61
Vaginite à trichomonas	63	39	62
Cervicite non spécifique	18	8	44
Gonococcie + vaginite à trichomo- nas	20	20	100
Cervicite non spécifique + vagini- te à trichomonas	8	6	75
Après traitement de la gonococcie par Pénicilline ou Sulfathiazol..	14	5	36
Après traitement des trichomonas par Stovarsol local	68	8	12
Après traitement de la cervicite non spécifique par la Pénicilline ou le Sulfathiazol	16	6	38
Sujets cliniquement sains	17	1	6

1948.

HARKNESS et HENDERSON-BEGG (Londres) publient une première série de résultats qui sera complétée en 1950 par HARKNESS :

Sujets	Nombre de cas	Culture de pleuropneumonia positive	p. 100
Urétrites non gonococciques { Microbiennes ...	Véné- riennes 38	2	5
Gonococciques { Amicrobiennes ..	non véné- riennes 36	27	20
Uret. non gonococciques+arthrites { Microbiennes ...	132		
Amicrobiennes ..	6	7	17
Cervicite ou vaginite non gonococcique	41	12	26
Pyurie amicrobienne sans urétrite..	46	1	8
Gonococcie aiguë	Homme 13 Femme 3	1	33
Témoins normaux	H. 139 F. 18	12	9
	H. 50 F. 15	3	17
		0	0
		0	0

Les 27 cas d'urétrites amicrobiennes avec cultures de pleuropneumonia positives se décomposaient comme suit :

Types	Nombre total	Culture de pleuropneumonia positive	p. 100
Urétrite de WAELSCH	57	21	38
Urétrite aiguë	10	5	50
Urétrite post-pénicilline (pour gonococcie)	35	1	3

1949.

H. HATCH donne les résultats suivants :

	Nombre de cas	Pleuropneumonia
Femmes (col utérin)	61	24
Hommes	6	2

1951.

MORTON et ses collaborateurs, au cours d'une étude détaillée, donnent les chiffres suivants :

Diagnostic clinique	Nbre de cas	Pleuro-pneumonia	Spécimen examiné
Arthrite	4	0	Sécrétion prostatique
Arth. + conjunct.	1	0	
Arth. + conjunct.	1	1	Exsudat cervical
Cervicite bactérienne	2	0	Exsudat cervical
Cervicite abactérienne	8	5	Exsudat cervical
Cystite bactérienne	5	0	Exsudat cervical
Gonococcie	5	0	Décharge urétrale
Gonococcie haute	5	0	Liquide prostatique
Hypertrophie de la prostate	2	0	Liquide prostatique
Iritis	3	0	Liquide prostatique
Prostatite bactér.	5	0	Liquide prostatique
Prostatite abactér.	15	5	Liquide prostatique
Prost. + conjunct. + arthrites	3	3	Liquide prostatique
Prostatite + iritis	2	1	Liquide prostatique
Pyurie bactérienne	2	0	Liquide prostatique
Urétrite bactér.	2	0	Décharge urétrale
Urétrite abactér.	11	4	Décharge urétrale
Urétrite + arthrites	5	2	Décharge urétrale
Urétrite + iritis	2	0	Décharge urétrale
Uvéite	2	0	Liquide prostatique
Total	85	21	24,7 p. 100

On ne peut s'empêcher de noter au passage le fait, que les auteurs du reste soulignent dans le texte, que c'est dans les affections dites non spécifiques ou amicrobiennes que le pourcentage de culture positive de pleuropneumonia est le plus élevé.

Enfin, la dernière étude est celle de SERRI (Italie) qui, 3 fois sur 65 lames d'urétrites de WAELESCHE, trouva des inclusions intra-cellulaires.

De cette longue énumération, que peut-on retenir ?

Tout d'abord que les pleuropneumonia sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme (30 p. 100 dans les cervicites banales non gonococciques contre 20 p. 100 dans les urétrites non spécifiques).

Ensuite, que les pleuropneumonia accompagnent volontiers le gonocoque chez la femme (51 p. 100 des femmes porteuses de gonocoques ont des pleuropneumonia dans le tractus génito-urinaire) alors que chez l'homme la présence de gonocoques ne modifie pas sensiblement le pourcentage : 19 p. 100.

Enfin, que l'on trouve ces organismes chez des témoins sains (13 p. 100 chez la femme, 5 p. 100 chez l'homme).

Dans les affections oculaires ou articulaires, les observations ne sont pas suffisamment nombreuses pour parler de pourcentage, néanmoins on peut remarquer leur fréquence dans certaines manifestations analogues au syndrome de FIESSINGER-LEROY (3 cas sur 3 pour MORTON, 7 cas sur 41 pour HARKNESS) de même que dans les pyuries amicrobiennes.

Les travaux français.

En France, nous croyons que notre Service est le seul à avoir pratiqué la recherche des pleuropneumonia par culture, chez l'homme.

M^{me} V. ROIRON-RATNER a pratiqué en effet 500 cultures dont 135 furent positives, soit environ 26 p. 100 des spécimens examinés.

Parmi ces 135 cultures positives, certaines venaient d'autres hôpitaux (Cochin, D^r SIBOULET) ou de malades de ville ; certaines, enfin, sont des cultures de contrôle après traitement.

Nous n'avons pas fait de statistiques sur la recherche des pleuropneumonia dans les *frottis* : leur découverte nous paraît, jusqu'ici, trop rare ou trop hasardeuse ou trop discutable, pour être significative.

Les cultures positives se répartissent ainsi (1) :

(1) Nous remercions MM. NETTER (consultation de Gynécologie de l'Hôpital Lariboisière) et DE LESTRADE (Hôpital Militaire de Versailles) dans les services desquels nous avons trouvé les témoins cités.

Diagnostic	Nombre de cas	Nombre de cultures de pleuropneumonia positives	p. 100
Témoins femmes	31	5 (1)	16
Témoins hommes	28	5	17
Prostituées examinées au hasard des rafles	67	35 (2)	52
Prostituées hospitalisées	94	39 (3)	42
Hommes examinés pour urétrites non gonococciques	108	22 (4)	20
Total sans les témoins	269	96	35

(1) 3 conjoints furent examinés, 1 eut une culture positive à l'urètre.

(2) Dont 17 avaient du gonocoque (culture).

(3) Dont 19 avaient du gonocoque (culture).

(4) 3 avaient un syndrome de FIESSINGER-LEROY. Les partenaires de 9 malades furent examinées, chez 4 on trouva des cultures positives au col.

A. SIBOULET confirme la rareté de la présence d'inclusions de pleuropneumonia (ou de Chlamydozoon) par les chiffres suivants :

116 hommes examinés : 9 cas, 10 p. 100

46 femmes examinées : 0 cas.

Pour 30 de ces malades, cet auteur a demandé des cultures à M^{me} le D^r ROIRON-RATNER ; 3 fois, celles-ci ont été positives (10 p. 100).

Restent des observations sporadiques

— GUILLERET et LAFON (1950) ; un cas de syndrome de FIESSINGER et LEROY, avec présence d'inclusions dans le frottis urétral.

— THIERS et PINET (1950) ; deux cas identiques au précédent.

Telles sont les constatations de pleuropneumonia dans le tractus génito-urinaire humain. Nos constatations personnelles se schématisent par le tableau ci-dessous.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

	Clinique	Moyen de diagnostic	Antimoine	Résultat	Suite	Remarques
Si... (ville)	Synd. C.U.S. depuis 2 mois	Inclusions	8 g. en 4 j. 4 g. en 2 j.	Sec en 2 j. à chaque trait. Suivi 14 mois	Grattage et culture	Femme traitée
KL... (ville)	Ur. WAELSCH intermittente depuis 4 ans	Inclusions	6 g. en 3 j.	Sec en 2 j. Suivi 17 j.		Jamais de gonococcie
Ed... (10121)	Ur. légère <i>post gono</i>	Inclusions	4 g. en 3 j. 8 g. en 3 j.	Amélioré	Perdu de vue	
Mi... (10294 bis)	Ur. interm. depuis 2 ans	Inclusions (cult. + : ♀)	6.5 g. en 3 j.	Sec immédiat suivi 4 mois		Jamais de gonococcie
Ab... (10442)	Synd. C.U.S. depuis 1 an	Cult. + chez femme	6 g. en 3 j.	Assèchement amélioration articulaire		Femme traitée
Ba... (10479)	Ur. WAELSCH depuis 6 mois	Cult. +	6 g. en 3 j. 12 g. en 3 j. (glossite)	Assèchement		
Co... (8735)	Ur. légère à rechutes	Cult. +	9 g. en 3 j.	Assèchement presque complet Perdu de vue	Culture — après traitement	Jamais de gonococcie
Mi... (9233)	Ur. WAELSCH à rechutes depuis 2 ans	Cult. +	4 g. en 2 j.	Assèchement suivi 2 mois		<i>Gonococcie</i> 5 ans avant

	Clinique	Moyen de diagnostic	Antimoine	Résultat	Suite	Remarques
Ta... (9427)	Ur. légère intermittente <i>post-gono</i>	Inclusions cult. +	4 g. en 2 j. (glossite, anite)	Sec en 8 j. suivi 25 j.		
Ga... (10243)	Goutte chron.	Inclusions	5 g. en 4 j.	Assèchement Suivi 1 an		<i>Gonococcie</i> 2 ans avant
Vi... (10457)	Ur. WAELSCH à rechutes	Cult. +	4 g. en 2 j.	Sec en 2 j. suivi 14 j.	Perdu de vue	Jamais de gonococcie
Mo... (10515)	Ur. légère depuis 7 mois	Cult. +	6 g. en 3 j.	Sec en 8 j. suivi 3 mois	(Trichomonas dans l'urètre)	<i>Gonococcie</i> (?) 25 ans avant
Ta... (10619)	Ur. WAELSCH Reprise rapport	Cult. + Cult. —	6 g. en 2 j. 2,5 g. en 2 j.	Amélioration Assèchement	Cult. après trait. (♀ : cult. +)	5 gonococcies (♀ traitée)
Lie... (10630)	Ur. WAELSCH depuis 3 mois $\frac{1}{2}$	Cult. + (♀ : nég.)	4 g. en 2 j.	Sec en 8 j. suivi 4 mois	Gratt. et cult. — après trait.	<i>Gonococcie</i> 1 an avant
Ro... (10670 bis)	Ur. interm. avec épisodes <i>dysentériques</i>	Cult. +	3 g. en 1 j.	Sec immédiat suivi 3 mois	Gratt. et cult. après trait.	Jamais de gonococcie
Du... (10736)	Synd. C.U.S.	Cult. +	6 g. en 2 j.	Amélioration très nette à suivre	Cult. — après trait.	<i>Gonococcie</i> 5 ans avant
La... (10861)	Ur. interm. Spondylarthrite ankylosante	Cult. +	4 g. en 4 j.	<i>Spondylarthrite</i> <i>inchangée</i>	Cult. — après trait.	Jamais de gonococcie

C. — Appréciation du rôle des pleuropneumonia en pathologie humaine.

Quoi qu'ils soient, pleuropneumonia ou mutants de bactéries diverses, « il semble que ces agents filtrants nous fassent pénétrer « dans une pathologie très étendue et qu'à côté des manifestations « urétrales, cervicales, oculaires, articulaires, cutanées, digestives, « on puisse évoquer leur rôle dans certaines manifestations qui sont « parfois associées » (P. DUREL et coll., 1950).

Nous avons à plusieurs reprises, depuis 1949, évoqué ce problème du rôle des pleuropneumonia en pathologie humaine.

On discutera encore longtemps le problème du saprophytisme puisque, suivant les auteurs, on trouve ou on ne trouve pas de pleuropneumonia chez les sujets apparemment sains. On ne peut pas cependant nier le pouvoir pathogène d'un germe sur le simple fait qu'on le trouve en dehors de toute manifestation morbide. Les bovidés hébergent asymptomatiquement dans leur tractus génital des pleuropneumonia (EDWARD, 1947) dont nous savons le danger des races à localisation pleuropulmonaire.

Il semble donc que l'on doive compter avec eux quand on les isole en culture pure, d'une affection jusqu'alors cryptogénétique. C'est ainsi que dans certains cas on peut les tenir pour responsables des affections que nous avons décrites précédemment : on trouve dans la littérature des observations très démonstratives. En particulier, HARKNESS rapporte le cas d'une femme porteuse de pleuropneumonia qui contamina successivement trois partenaires ; deux furent atteints d'urétrites amicrobiennes, le troisième d'un syndrome conjonctivo-uréthro-synovial.

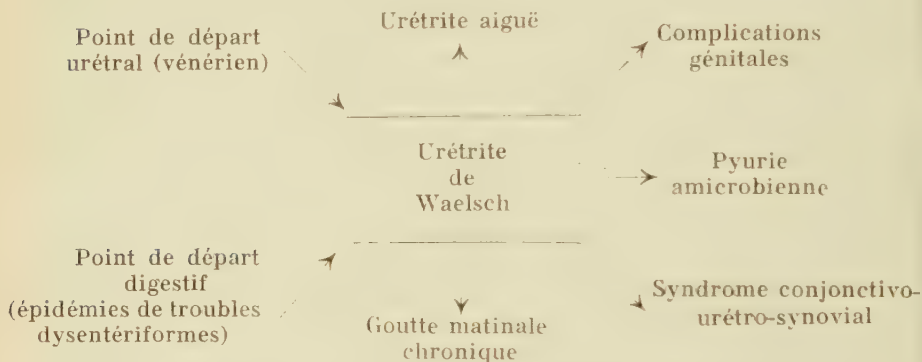
Un fait de constatation indiscutable et qui fait croire au pouvoir pathogène des pleuropneumonia est leur commune aptitude à produire des manifestations articulaires et pulmonaires, à tous les degrés de l'échelle biologique. Les veaux allaités par des femelles porteuses de pleuropneumonia, offrent des arthrites ; l'agalaxie se complique de manifestations articulaires ; chez le rat et la souris, les pleuropneumonia déterminent, suivant les espèces, soit une polyarthrite spontanée, soit des arthrites chroniques, soit des arthrites fugaces ; chez l'homme enfin, ils sont à la base d'un syndrome articulaire isolé ou complexe (syndrome conjonctivo-uréthro-synovial). A ce propos, on doit se rappeler que WARTHIN (1948) pour un cas, que DIENES (1950) pour deux cas ont obtenu, par culture, des pleuropneumonia du liquide synovial de malades atteints de ce syndrome.

Les manifestations pulmonaires sont aussi évidentes chez les bovins, le chien, le rat, la souris. Chez l'homme, des pleuropneumonia vivent en saprophytes sur les amygdales (SABIN). Pourquoi sous des influences diverses ne seraient-ils pas à l'origine de certaines pneumonies atypiques, syndrome de Fanconi par exemple ?

Chez la femme, il semble que ces organismes ne se comportent pas de la même façon que chez l'homme. Ils y sont plus fréquents, et, cli-

riquement, plus silencieux. La femme se présente comme un porteur de germes sain. Si l'on en juge sur les publications en notre possession, on peut établir le graphique suivant qui met en relief les différences d'incidences des pleuropneumonia chez l'homme et chez la femme (Tableau II).

M. DUREL et nous-même (Lyon 1951) avons proposé de schématiser ainsi le rôle pathogène possible des pleuropneumonia :



On peut considérer qu'il y a deux portes d'entrée possibles : l'une génitale, l'autre intestinale, qui vont se centrer sur l'urétrite amicrobienne — Waelsch ou post-dysentérique — dont on différencie trois degrés : aiguë, subaiguë, fruste, laquelle peut à son tour se compliquer par diffusion générale (syndrome conjonctivo-urétro-synovial) ou par extension de proche en proche (complications génito-urinaires).

Les urétrites à pleuropneumonia ne sont pas toujours pures et, bien souvent, se pose le problème de l'association avec différents germes, le principal d'entre eux étant le gonocoque. Cette association fréquente donne lieu à diverses hypothèses :

Tout d'abord, on peut penser qu'elle n'est soumise qu'aux lois du hasard puisque c'est avant tout le gonocoque que l'on recherche dans l'urètre ; il est normal que les pleuropneumonia soient plus fréquemment en rapport avec ce dernier qu'avec le méningocoque par exemple. On peut aussi évoquer le passage du gonocoque en phase « L », nous avons vu la difficulté d'étayer ou de détruire cette hypothèse. Enfin, et c'est le plus vraisemblable, on peut penser que la souffrance imposée à l'urètre par le gonocoque provoque la « sortie » de pleuropneumonia jusqu'alors ignorés.

Cette association se présente sous différents aspects :

- coexistence de pleuropneumonia et d'une gonococcie aiguë ;
- apparition de pleuropneumonia immédiatement après la pénicilline ou la streptomycine ;

- apparition tardive (quelques jours à plusieurs semaines, après le traitement de l'urétrite aiguë).

Ces discussions pathogéniques conduisent à réviser la conception des manifestations mises sur le compte de la gonococcie : « Polyarthrite, kératodermie, conjonctivite amicrobienne dite métastatique, lésions résistantes, soulignons-le, aux antibiotiques, antigonococciques. Ces manifestations morbides sont les mêmes que celles que l'on voit dans le syndrome conjonctivo-urétral sans que le gonocoque ait été en cause. Or, la preuve de la nature gonococcique de ces complications de la blennorrhagie n'a jamais été fournie (nous ne parlons pas de l'ophtalmie purulente gonococcique ni de la monoarthrite gonococcique). La constatation de gonocoques dans les voies génitales d'un sujet atteint de kératodermie n'est qu'un élément de valeur relative ; il en est de même de la positivité de la réaction de déviation du complément qui montre seulement qu'il y a eu une gonococcie. Il n'est pas illogique de penser que l'ultra-germe associé au gonocoque est prévalent » (DUREL et BOREL, Lyon 1951).

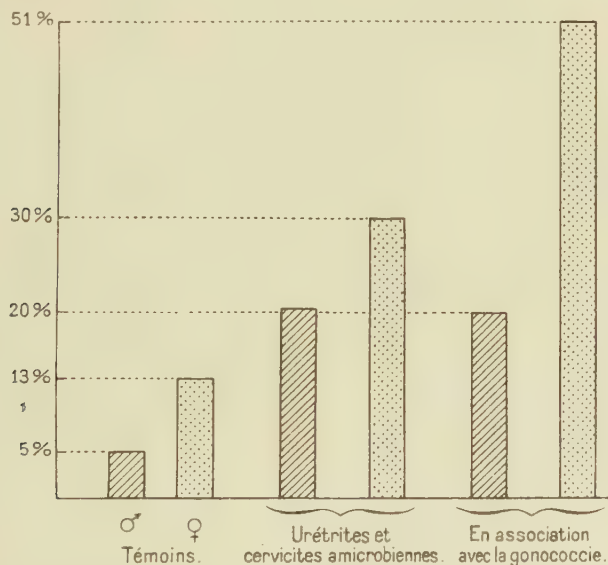


FIG. 21. — Fréquence des Pleuropneumonia en pathologie vénérienne (moyennes des diverses publications).

Chez la femme, l'association la plus fréquente est avec le *trichomonas vaginalis* (63 p. 100 pour SALAMAN), mais, la discussion est ici des plus délicates car on ne peut affirmer que le *trichomonas vaginalis* soit toujours un organisme pathogène.

Quant à l'étiologie du syndrome conjonctivo-urétral-synovial, nous sommes amené à faire les mêmes réserves que pour les manifestations dites gonococciques. Certains syndromes étant manifestement post-dysentériques, d'autres suivant une gonococcie, dans l'un comme dans l'autre cas, les pleuropneumonia pouvant être le commun dénominateur, la porte d'entrée seule étant différente.

CONCLUSIONS.

Désirant aborder l'étude des urétrites amicrobiennes et les manifestations morbides qui s'y rattachent, nous avons été conduit à faire une incursion dans la médecine vétérinaire et à considérer d'un peu près, certains chapitres nouveaux de la bactériologie.

Ce n'est pas pour apporter la solution du double problème, bactériologique et clinique, qui se trouve posé que nous avons rédigé le présent mémoire, mais simplement pour faire le point sur un secteur encore bien obscur de notre spécialité.

A. — Microbiologie.

1°) La pleuropneumonie des bovidés, l'agalaxie des caprins et ovins, sont dues à des agents très particuliers qui cultivent sur milieux non vivants, comme les bactéries, et qui passent cependant dans les filtres de nos laboratoires, comme les virus.

Ces agents sont les représentants typiques du groupe pleuropneumonia (ou Borrelomycetaceae ou Parasitaceae) ; le premier est souvent appelé *Asterococcus Mycoïdes Borrel.* (NOCARD et ROUX, 1898) ; le second : *Anulomyces agalaxiae*.

Ces organismes sont mal classés : pour TURNER, pour SABIN, et d'autres ils constituent un groupe indépendant des bactéries car, entre autres, ils ne se divisent pas par scissiparité. Pour BUCHANAN, DIENES, etc., il ne s'agit que de petites bactéries et d'autres bactéries ont un cycle aussi complexe. Pour EDWARD, pour nous-même, il est prématuré de prendre position.

2°) Ces agents sont bien plus petits que les microbes courants et on ne leur connaît pas d'autres aspects : ils sont constamment retrouvés dans les maladies envisagées ; ils sont doués d'une spécificité morbide et sérologique précise. C'est à eux que s'applique le mieux la désignation de « *pleuropneumonia* ».

3°) Des germes analogues ont été découverts chez le chien, chez le rat et la souris, dans l'embryon de poulet, dans les eaux usées et chez l'homme. Leurs caractères sont moins bien tranchés, leur pouvoir pathogène moins bien établi, et on les a désigné souvent sous le nom d'*organismes « L. »*, ceci provenant de l'expression anglaise « Pleuropneumonia like organisms ». Cette prudente appellation nous paraît périmée, il semble qu'on puisse les intégrer au groupe *pleuropneumonia*.

4°) Dans un cas comme dans l'autre, le cycle de développement de ces figures submicroscopiques est complexe : la forme élémentaire est un granulo-corpuscule de 150 à 400 micromus qui devient un *corps sphéroïde*, d'où naissent des *filaments* bientôt granuleux ; les granules

sont libérées et le cycle recommence. Parfois, le corps sphéroïde se bourre de granulo-corpuscules et s'appelle alors « corps nucléé » ; par éclatement, les corpuscules élémentaires se libèrent. Souvent c'est à la rencontre de deux ou plusieurs filaments que se forme un corps sphéroïde, ou après réunion de plusieurs granulo-corpuscules, ceci évoquant l'idée de *phase sexuée*.

La culture sur milieu solide est *naine*, il faut au moins une forte loupe pour la voir ; elle revêt souvent la forme d'un clou enchâssé dans la gélose.

Ce sont là des propriétés très spéciales et qui leur paraissent propres jusqu'à la découverte suivante.

5°) Un fait, essentiel au problème qui nous occupe a, en effet, été découvert en 1935 par M^{me} KLIENEGER : dans certaines conditions, le *Streptobacillus moniliformis* présente des formes submicroscopiques qui s'apparentent à celles que montre le cycle des pleuropneumonia, et cultive sous forme naine comme ces derniers. Le fait apparaît très général : on le retrouve pour beaucoup de bacilles gram-négatif (bac. typhiques...), de coques gram-négatif (gonocoques, etc...) ou gram-positif (certains streptocoques, etc...) et l'on pourrait même penser qu'il fait partie du cycle normal de développement des bactéries.

Ceci remet en question l'individualité des pleuropneumonia qui sont peut-être seulement un moment du cycle des bactéries. Le problème se complique du fait que, si les conditions qui ont amorcé la transformation, persistent, le retour à la forme ancestrale devient impossible, comme s'il y avait eu mutation.

Gardant notre position de prudence, nous appelons « bactéries en phase « L », les figures submicroscopiques décrites lorsqu'elles sont dues à la transformation d'une bactérie connue.

6°) Les facteurs qui favorisent ou conditionnent la transformation des formes bactériennes courantes en phase « L » sont : les rayons X, le chlorure de Hg, les sels d'halogènes, le glycocolle, certains colorants et quelques antibiotiques et, au premier chef, la Pénicilline.

7°) Seul le thioglycolate de Na est apparu capable de favoriser le retour de la phase « L » à la forme bactérienne originelle.

B. — Clinique.

1°) Le type de l'urétrite amicrobienne est l'urétrite de Waelsch, moins bruyante que l'atteinte gonococcique, mais cependant nette et dans l'exsudat de laquelle on est intrigué de ne pas constater de germes.

2°) L'urétrite amicrobienne aiguë, de HECHT, est bien plus rare ; elle a la symptomatologie de l'urétrite gonococcique aiguë. La goutte matinale chronique amicrobienne est bien plus fréquente ; elle sort en réalité du cadre des urétrites amicrobiennes.

3°) Les urétrites amicrobiennes sont souvent associées à des troubles morbides divers que l'on peut d'ailleurs observer sans écou-

lement urétral ; pyurie amicrobienne, suppuration amicrobienne des glandes annexes de l'urètre, arthralgies (type rhumatisme pseudo infectueux), conjonctivites, kératodermie, troubles entéritiques, etc..... L'expression la plus significative est le syndrome conjonctivo-urétro-synovial de FIESSINGER-LEROY-REITER.

4°) Nous croyons que l'urétrite de WAELSCH peut être considérée comme le centre de la question, avec porte d'entrée, soit urétrale (contact vénérien), soit entéritique (épidémies de collectivités) et complications de voisinage ou d'essaimage.

5°) Cette pathologie est souvent associée à des atteintes caractérisées, gonococciques ou dysentériques, qui font qu'on a une tendance à la rattacher à ces étiologies, mais il est plus légitime de penser qu'il s'agit d'une pathologie « de sortie », favorisée par l'affection première.

6°) Or, en utilisant des techniques de recherches assez délicates : cytologie exfoliatrice endo-urétrale et coloration au Giemsa, culture sur milieux particuliers, toute une série d'auteurs ont pu soit mettre en évidence la présence de granulo-corpuscules inclus dans les cellules, soit obtenir des cultures naines ayant les caractéristiques des pleuropneumonia Dienes, M^{me} KLIENEBERGER-NOBEL, HARKNESS, MORTON, SERRI, à l'étranger, ont apporté des chiffres qui méritent considération. Avec M. DUREL et M^{me} ROIRON, à l'hôpital Saint-Lazare, nous nous sommes attaché à cette question depuis 1949.

Les cultures « L » ont été positives 22 fois pour 108 cas d'urétrites masculines amicrobiennes. Dans 3 cas, il s'agissait d'un syndrome conjonctivo-urétro-synovial. Les partenaires de 9 malades furent examinées, et la culture fut positive pour 4 d'entre elles.

Les chiffres obtenus par A. SIBOULET, les cas de CUILLERET, de THIERS et leurs coll. complètent, à notre connaissance, l'expérience française.

7°) Quelques observations ne manquent pas d'être impressionnantes : témoin celle d'HARKNESS où une femme à culture positive fut apparemment la source de trois « contaminations » masculines (2 urétrites amicrobiennes et un syndrome C.U.S.). Cependant, les quelques statistiques publiées doivent être critiquées. Dans l'ensemble, elles fournissent le chiffre de 20 p. 100 pour exprimer le nombre de cultures positives en cas d'urétrite amicrobienne ou post-gonococcique chez l'homme. Certaines ne montrent aucun cas positif chez les témoins, dans l'ensemble, pourtant, le nombre des cultures positives chez les témoins fournit le chiffre de 5 p. 100 qui semble donner une valeur étiologique aux 20 p. 100 précités. Nous jouons un peu une note discordante dans cet ensemble : nous trouvons bien 20 p. 100 de cas + en cas d'urétrites, mais nous avons eu 5 cultures + sur 28 témoins (17 p. 100). *Cette question du contrôle du résultat chez des sujets sains est primordiale et devra faire l'objet de larges études.*

Le résultat des cultures doit être confronté avec celui de la recherche des inclusions dans les cellules urétrales. Nous avons vu quelques aspects qui sont probablement pathologiques et semblent bien soutenir le rôle des agents submicroscopiques. La rareté de nos constatations,

malgré plus de 300 lames examinées, nous interdit toute statistique, mais l'expérience de A. H. HARKNESS a donné des résultats beaucoup plus favorables que les nôtres.

L'intervention des agents du groupe pleuropneumonia nous paraît n'être, à l'heure actuelle, qu'une hypothèse de travail mais qui mérite une attention toute particulière.

8°) Sur le plan thérapeutique, la constatation d'inclusions et le rôle inhibiteur de l'auréomycine sur les cultures « L » a fait essayer cet antibiotique dans les urétrites amicrobiennes et la pathologie qui s'y rattache. Les résultats sont indiscutables.

En ce qui concerne notre expérience de Saint-Lazare :

Dans trois cas de syndrome G.U.S., nous avons eu 1 guérison et deux assèchements urétraux avec amélioration articulaire.

Dans un cas d'urétrite avec spondylarthrite : assèchement de l'urètre sans modification de la spondylarthrite.

Dans onze cas d'urétrites amicrobiennes : 9 assèchements (en particulier dans les six cas avec présence de pleuropneumonia).

Dans vingt et un cas d'urétrites matinales : 18 améliorations mais souvent temporaires seulement.

Dans des troubles morbides où le vénéréologue était souvent désarmé, ce corollaire pratique, qui n'a d'ailleurs pas la valeur d'une démonstration étiologique, ne saurait être sous-estimé.

*(Hôpital Saint-Lazare — Service du D^r P. Durel.
Avec l'aide d'une subvention de la Fondation Waksman).*

Vu, *Le Doyen*,
L. BINET.

Vu, *Le Président de thèse*,
Henri GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- AGOSTINI (A.). — *Il Dermosifilographi*, 1938, 10, 573.
 BAADER (E.). — *Arch. Derm. Syph. Wizzn*, 1925, 149, 261.
 BALLARINI (M.). — *Atti S.I.D.E.S.L. Cappelli*, éd., 1938.
 BAUER (W.) et coll. — *Tr. A. Am. Physicians*, 1942, 57, 307.
 BAURYS (W.). — In *Instantanés médicaux*, 1951, 17, 471.
 BAZIN (E.). — *Leçons théoriques et clinique sur les affections génériques de la peau*, Paris, 1862.
 BEEWKES (H.). — *Ned. Tijdsch. V. Gen.*, 1949, 93, 3319.
 BERSANO-BERGEY. — *Giorn. Batter. e Imm.*, 1948.
 BEVERIDGE (W. I. B.). — *Med. J. Australia*, 1943, 2, 479.
 BEVERIDGE et coll. — *Med. J. Australia*, 1946, 1, 179.
 BIZZOZERO (E.) et coll. — *Minerva Medica*, 1937, 2, 241.
 BIZZOZERO (E.) et coll. — *Ann. de Derm. et Syph.*, 1938, 9, 849.
 BOIVIN (A.), CALLOT (J.), TULASNE (R.) et VENDRELY. — *C. R. Ac. Sciences*, 1949, 228, 1463.
 BORDET (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1910, 24, 161.
 BOREL (L. J.). — *La Proph. Antiv.*, 1950, 22, 308.
 BORREL, DUJARDIN-BEAUMETZ, JEANTET et JOUAN. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1910, 24, 179.
 BRIDRÉ (J.) et DONATIEN. — *C. R. Ac. Sciences*, 1923, 177, 841.
 BRIDRÉ (J.) et DONATIEN. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1925, 39, 925.
 BROWN (T. Mc.P.) et coll. — *Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1942, 70, 201.
 BROWN (T. M.). — *J. Bact.*, 1942, 43, 82.
 BROWN (T. Mc.P.) et coll. — *J. Labor. and Clin. Med.*, 1949, 34, 1404.
 BUCCELLATO (G.). — *Dermatologia*, 1950, 1, 198.
 BUSHBY. — *Comm. personnelle*.
 BUTNAN et coll. — *Am. J. of Syph.*, 1947, may 31.
 CAMPBELL (A. D.) et coll. — *J. Coun. Scient. Ind. Research (Australia)*, 1936, 97, 74.
 CAMPBELL (A. D.). — *J. Coun. Scient. Ind. Research (Australia)*, 1938, 11, 103.
 CAMPBELL (A. D.). — *J. Coun. Scient. Ind. Research (Australia)*, 1938, 2, 112.
 CAPPELLI (J.). — *Le Infezioni Sessuali*, 1943, p. 705.
 COLBY (F. E.). — *New. Eng. J. Med.*, 1947, 237, 531.
 COLLIER (W. A.). — *J. Path. Bact.*, 1939, 48, 579.
 COLLINS et coll. — *Am. J. Syph.*, 1949, 33, 263.
 COLLINS et coll. — *Surg. Gyn. and Obst.*, 1950, 89, 43.
 CUILLERET (P.) et LAFON (H.). — *J. Med. de Lyon*, 1950, 31, 733.
 DAVIES (W.). — *Brit. J. of Ven. Dis.*, 1949, 25, 155.
 DAWSON (M. H.) et coll. — *Trans. Ass. Am. Phys.*, 1939 a, 54, 329.
 DAWSON (M. H.) et coll. — 3^e Cong. Int. de Mic., 1939 b, p. 21.
 DIENES (L.) et coll. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1937, 36, 740.
 DIENES (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939 a, 42, 773.
 DIENES (L.). — *J. Infect. Dis.*, 1939 b, 65, 24.
 DIENES (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939 c, 42, 636.
 DIENES (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940 a, 43, 703.
 DIENES (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940 b, 44, 468.
 DIENES (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1941, 47, 385.
 DIENES (L.). — *J. Bact.*, 1942, 44, 37.
 DIENES (L.) et coll. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, 51, 297.
 DIENES (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1943, 53, 84.
 DIENES (L.) et coll. — *J. Bact.*, 1944, 48, 125.
 DIENES (L.). — *J. Bact.*, 1945, 50, 441.
 DIENES (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1946, 63, 265.
 DIENES (L.). — *Cold. Spring Harbor Symposia Quant. Biol.*, 1947 a, 11, 51.

- DIENES (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947 b, 64, 164.
 DIENES (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947 c, 64, 166.
 DIENES (L.). — *J. Bact.*, 1947 d, 54, 231.
 DIENES (L.) et coll. — *New England J. Med.*, 1948, 238, 509 et 563.
 DIENES (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948 a, 68, 589.
 DIENES (L.). — *Proc. Meet. Soc. Am. Bact.*, 1948 b, 1, 3.
 DIENES (L.). — *J. Bact.*, 1948 c, 56, 445.
 DIENES (L.). — *J. Bact.*, 1949 a, 57, 529.
 DIENES (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949 b, 71, 30.
 DIENES (L.) et coll. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950 a, in Press.
 DIENES (L.) et coll. — *J. Bact.*, 1950 b, 59, 755.
 DOWLING (G. B.). — *Lancet*, 1940, 2, 759.
 DUBOS (R. J.). — *Bact. and Mycotic Infect. of Man*, Lippincott, 1948.
 DUREL (P.). — La Blennorragie. Masson, édit., 1950.
 DUREL (P.), OFFRET (G.), SIBOULET (A.) et PLESSIER (P.). — *Soc. Opht. Franç.*, Paris, 1950, 7, 556.
 DUREL (P.), ROIRON-RATNER (V.), SIBOULET (A.), PAYENNEVILLE (H.) et BOREL (L. J.). — *Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1950, 57, 121 et *Sem. des Hôp.*, 1950, 26, 3386.
 DUREL (P.), ROIRON-RATNER (V.) et BOREL (L. J.). — *J. des Prat.*, 1950, 64, 197.
 DUREL (P.) et BOREL (L. J.). — *Soc. Fr. Derm. Syph.*, Lyon, 1951, 58, 144.
 DUREL (P.) et BOREL (L. J.). — *Presse Med.*, 1951, 59, 789.
 EDWARD (D. G.). — *J. Path. Bact.*, 1940, 50, 409.
 EDWARD (D. G.) et coll. — *Vet. Rec.*, 1947, 59, 329.
 EDWARD (D. G.). — *J. Gen. Microbiol.*, 1947 a, 1, 238.
 EDWARD (D. G.). — *J. Path. Bact.*, 1947 b, 59, 209.
 EDWARD (D. G.). — *J. Gen. Microbiol.*, 1950, 4, 4.
 ELFORD (W. J.). — *J. Path. Bact.*, 1931, 34, 505.
 EPHRUSSI (B.) et coll. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1949, 76, 351.
 FALCHI (G.). — *Athéna*, 1937, 1, 3.
 FAVOUR (G. B.). — *J. Bact.*, 1948, 55, 1-9.
 FIESSINGER (N.) et LEROY (E.). — *Soc. Med. Hôp. Paris*, 1916, 60, 1926.
 FIESSINGER et RENDU. — *Paris Médical*, 1917, 25, 54.
 FINDLAY (G. M.) et coll. — *Lancet*, 1938, 11, 1511.
 FINDLAY (G. M.) et coll. — *Lancet*, 1939, 237, 7.
 FINLAND (M.) et coll. — *J.A.M.A.*, 1948, 138, 946.
 FLANDIN (G.) et coll. — *Presse Med.*, 1949, 70, 1036.
 FREUNDT (E. A.). — *Act. Path. Micr. Scand.*, 1950, 27, 159.
 HARKNESS (A. H.). — *Brit. J. Ven. Dis.*, 1945, 21, 93.
 HARKNESS (A. H.) et coll. — *Vrit. J. of Ven. Dis.*, 1948, 24, 50.
 HARKNESS (A. H.). — *La Prophylaxie Antivénérienne*, Novembre 1949.
 HARKNESS (A. H.). — Non gonococcal Urethritis. Livingstone Ed., Edingburgh, 1950 a.
 HARKNESS (A. H.). — *Maroc Médical*, 1950 b, 29, 1034.
 HATCH (M. H.). — Symp. On Current Progress in the studies of Ven. Dis., 1949, p. 183.
 HEILMAN (F. R.). — *J. Infect. Dis.*, 1941, 69, 32.
 HERSCHBERGER (C.) et coll. — *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1945, 12, 295.
 HILLEMANN (M. R.). — *Arch. of Derm. Syph.*, 1950, p. 220.
 HOLMES (B. E.) et coll. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1932, 13, 364.
 HUSSONG (R. V.). — *J. Bact.*, 1933, 25, 537.
 JOHNSTON (G. A. W.) et coll. — *Med. J. Australia*, 1945, 1, 369.
 JOHNSON (F. H.) et coll. — *J. Bact.*, 1949, 58, 675.
 JORDAN (E. O.) et coll. — *Text. book Bact.*, 1946, p. 495.
 JULIANELLE (L. A.). — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1937, 36, 617.
 KARB (H.) et coll. — *Arch. of Derm. et Syph.*, 1950, 62, 390.
 KLIENEBERGER (E.). — *Erg. Bakt. Immun. Exp. Therap.*, 1930, 11, 499.
 KLIENEBERGER (E.). — *J. Path. Bact.*, 1934, 39, 409.
 KLIENEBERGER (E.). — *J. Path. Bact.*, 1935, 40, 93.
 KLIENEBERGER (E.). — *J. Path. Bact.*, 1936, 42, 587.
 KLIENEBERGER (E.) et coll. — *J. Hyg. Camb.*, 1937, 37, 143.
 KLIENEBERGER (E.). — *J. Hyg. Camb.*, 1938, 38, 458.
 KLIENEBERGER (E.). — *J. Hyg. Camb.*, 1939, 39, 260.

- KLIENEBERGER (E.). — *J. Hyg. Camb.*, 1940, 40, 204.
 KLIENEBERGER (E.) et coll. — *J. Hyg. Camb.*, 1940, 40, 223.
 KLIENEBERGER (E.). — *J. Hyg. Camb.*, 1942, 42, 485.
 KLIENEBERGER (E.) et coll. — *J. Hyg. Camb.*, 1942, 42, 110.
 KLIENEBERGER-NOBEL (E.). — *Lancet*, 1945, 2, 46.
 KLIENEBERGER-NOBEL (E.). — *J. Hyg. Camb.*, 1947, 45, 407.
 KLIENEBERGER-NOBEL (E.). — *J. Hyg. Camb.*, 1949, 45, 393.
 KVITTINGEN (J.). — *Act. Path. Micr. Scand.*, 1949, 26, 855.
 LAIDLAW (P. P.) et coll. — *Proc. Roy. Soc. London*, 1936, 120, 292.
 LEBERMAN (P. R.) et coll. — *J. Urol.*, 1950, 64, 167.
 LEDINGHAM (J. C. G.). — *J. Path. Bact.*, 1933, 37, 393.
 MADSEN (A.). — *Act. Derm. Vener.*, 1950.
 STOFM MATHISEN (A.). — *Act. Derm. Vener.*, 1950.
 MENEGHINI (C. L.) et coll. — *Dermatologia*, 1950, 1, 239.
 MEZZADRA (G.) et coll. — *La Settimana Medica*, 1948, 44, 48.
 MOLLON (J.). — Les urétrites à inclusions. Thèse. 1950.
 MORNET (P.) et ORUE (J.). — *Bull. Ac. Vétér. de France*, 1950, 23.
 MORTON (H. E.) et coll. — Latest advances in the Study of Ven. Dis., 1950, avril 27/28.
 MORTON (H. E.) et coll. — *Am. J. Syph. Gonorr. et V. D.*, 1951 a, janvier 14.
 MORTON (H. E.) et coll. — *Am. J. Syph. Gonorr. et V. D.*, 1951 b, 35, 14.
 NELLEN (M.). — *Lancet*, 1947, 1, 326.
 NELSON (A. A.) et coll. — *Pub. Health Rep. Washington*, 1939, Liv. 2044.
 NELSON (J. B.). — *J. Exp. Med.*, 1940, 72, 645.
 NOCARD et ROUX. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1898, 12, 240.
 NORMAN (M. C.) et coll. — *J. Bact.*, 1949, 58, 270.
 NORMAN (M. C.) et coll. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, 75, 718.
 NOWAK (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1929, 43, 1330.
 OERSKOV (J.). — *J. Bact.*, 1922, 7, 537.
 OERSKOV (J.). — *Arch. Path. Microb.*, 1942, 10, 579.
 PIERCE (C. H.). — *J. Bact.*, 1942, 43, 780.
 POWELL (H. M.) et coll. — *J. Lab. et Clin. Med.*, 1944, 29, 372.
 POWELL (H. M.) et coll. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1946, 62, 8.
 PRESTON (W. S.). — *J. Infect. Dis.*, 1942, 70, 180.
 REITER (M.). — *Deut. Med. Woch.*, 1916, 42, 1535.
 ROBINSON (H. M.). — *Am. J. of Syph.*, 1950, 34, 64.
 RUITER (M.) et coll. — *J. Invest. Dermat.*, 1950, 15, 301.
 SABIN (A. B.). — *Science*, 1938, 88, 189.
 SABIN (A. B.). — *Science*, 1939, 90, 18.
 SABIN (A. B.) et coll. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940, 44, 569.
 SABIN (A. B.). — *Bact. Rev.*, 1941 a, 5, 1.
 SABIN (A. B.). — *Bact. Rev.*, 1941 b, 5, 331.
 SALAMAN (M. H.). — *J. Path. et Bact.*, 1946, 43, 31.
 SEIFFERT (G.). — *Zbl. Bakt.*, 1937 a, 139, 337.
 SEIFFERT (G.). — *Zbl. Bakt.*, 1937 b, 140, 168.
 SERRI (F.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 362.
 SERRI (F.). — *Boll. Soc. Med. Chir. Pavia*, 1951, fasc. 1/2.
 SHOENTTENSACK (M.). — *Arch. Exp. Med.*, 1934, 11, 227.
 SHOENTTENSACK (M.). — *Arch. Exp. Med.*, 1936, 13, 175.
 SIBOULET (A.). — *Presse Médicale*, 1951, 59, 630.
 SMITH (W.). — *J. Path. Bact.*, 1941, 53, 29.
 SMITH (W. E.). — *J. Bact.*, 1942, 43, 83.
 SMITH (W. E.) et coll. — *J. Bact.*, 1948 a, 56, 589.
 SMITH (W. E.) et coll. — *J. Bact.*, 1948 b, 56, 603.
 SMITH (P. F.) et coll. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, 74, 552.
 STEVENS (A. M.) et JOHNSON (F. C.). — *Am. J. Dis. Child.*, 1922, 24, 526.
 STRAUB (M.). — *J. Path. Bact.*, 1940, 1, 31.
 SULLIVAN (E. R.) et coll. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939, 41, 620.
 SWIFT (H. F.) et coll. — *Science*, 1939, 79, 271.
 TANG (F. F.) et coll. — *J. Path. Bact.*, 1935, 40, 391.
 THIERS (H.) et PINET. — *Ligue Fr. Rhumat.*, 1950, 21 mai et *J. Med. Lyon*, 1950, 31, 733.
 THIERS (H.) et PINET. — *Lyon Médical*, 1950, p. 33, 49, 50, 51.

- THYGESON (P.). — *Amer. J. Opht.*, 1934 a, 17, 1019.
THYGESON (P.). — *Amer. J. Opht.*, 1934 b, 21, 307.
THYGESON (P.) et coll. — *Amer. J. Opht.*, 1936, 15, 377-734.
THYGESON (P.) et coll. — *Amer. J. Opht.*, 1942, 27, 91.
TOPLEY (W. W. C.) et coll. — *The Principles of Bact. and Immun.*, 3^e ed.,
Londres, 1946.
TOURAINÉ (A.) et RUEL (A.). — *Ann. Derm. Syph.*, 1946, 6, 61.
TULASNE (R.). — *Acad. Méd.*, 1949, 133, 409.
TULASNE (R.). — *C. R. Soc. de Biol.*, 1950, 144, 1200.
TULASNE (R.). — *C. R. Soc. de Biol.*, 1949, 143, 289.
TULASNE (R.). — *C. R. Ac. des Sciences*, 1949, 228, 1612.
TULASNE (R.), VENDRELY (R.), MINCK (R.) et MULLER (M^{lle} L.). — *C. R. Ac. des
Sciences*, 1950, 230, 152.
TURNER (A. W.). — *J. Path. Bact.*, 1935, 41, 1.
VAN HERICK et EATON. — *J. Bact.*, 1945, 50, 47.
WAELESC. — *Prager Med. Wschr.*, 1901, 26, 43.
WALLERSTEIN (R.) et coll. — *J. Infect. Dis.*, 1946, 79, 134.
WARBASSE (W. W.). — *J. Bact.*, 1950, 60, 279.
WARREN (J.). — *J. Bact.*, 1942, 43, 211.
WARREN (J.) et coll. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, 51, 24.
WARTHIN (R. A.). — *Amer. J. Med.*, 1948, 4, 827.
WEINBERGER (H. J.). — *J. Bact.*, 1950, 59, 765.
WILLCOX et coll. — *Brit. Med. J.*, 1947, 1, 483.
WILLCOX (R. R.) et coll. — *Brit. Med. J.*, 1949, 5, 257.
WILLCOX (R. R.). — *Lancet*, 1949, 5, 111, 395.
WILLEMS. — *Rec. Med. Vet.*, 1858, p. 401.
WOGLOM (W. H.) et coll. — *J. Exp. Med.*, 1938, 68, 513.
WROBLEWSKI. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1931, 47, 111.
ZUREICK. — *Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1950, 57, 595.
-



Achevé d'imprimer le 10 avril 1952.

Avril 1952 « Dépôt légal 2^e trimestre 1952, n° 4013 ».
Imp. M. Declume, Lons-le-Saunier. — 253-52-200.